MALATTIE INFETTIVE

Lezione 1

VIRUS EPATITICI E GRAVIDANZA

I **virus** che causano epatite, cioè infiammazione del fegato sono tanti:

- VIRUS A (HAV)
- VIRUS B (HBV): diffuso principalmente in Cina, Mongolia, sud est asiatico e Africa
- VIRUS C (HCV)
- VIRUS o DELTA (HDV), che agisce solo se è già in corso epatite B, è un'aggravante di questa
- VIRUS E (HEV)

Ci sono anche **altri virus** che più raramente danno infiammazione al fegato:

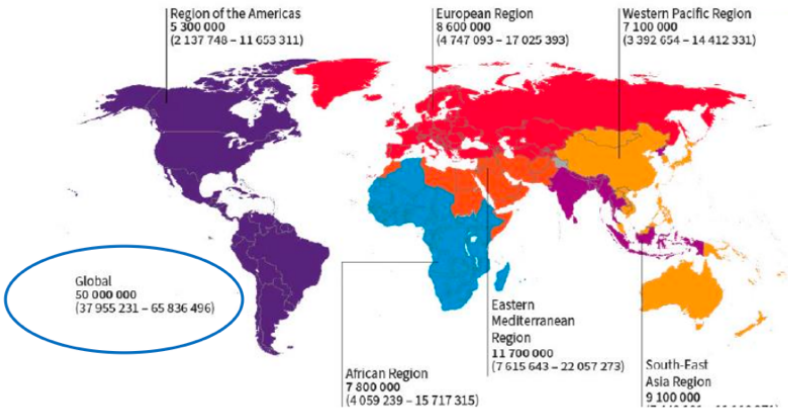
- Citomegalovirus
- Virus Epstein-Barr
- Coxsackie
- Herpes Virus
- Mumps
- Rubella

Questi ultimi sono rilevanti dal punto di vista ostetrico, perché possono dare problematiche nel corso di gravidanza e possono essere portatori di epatiti, anche se minori.

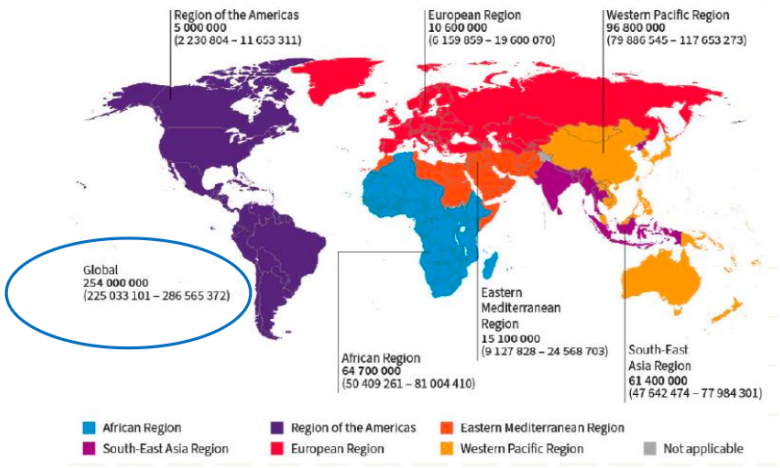
Quelli che ci interessano di più sono il virus dell'epatite B e C perché possono dare infezioni croniche del fegato e, in particolare, possono dare problemi se contratti in gravidanza. Infezione cronica significa che il virus persiste ed è in continua replicazione.
Anche il virus dell'epatite E può dare problemi durante la gravidanza, è un virus che, come quello dell'epatite A, è a trasmissione oro-fecale (ci si infetta mangiando cibo contaminato, entrato in contatto con acqua contaminata da fogne, nelle quali possono esserci feci infette da questo virus).
Virus come quello dell'epatite A provocano infezioni acute a livello del fegato, quindi infezioni importanti dalle quali poi si guarisce. L'epatite E provoca molte morti in gravidanza, anche se questo è un problema più diffuso in zone asiatiche.
Una trasmissione verticale al feto del virus dell'epatite A non è frequente, al contrario di epatite B (frequente) e C (rara ma comunque esistente).

EPIDEMIOLOGIA

Per quanto riguarda **l'epatite C** si pensa che attualmente ci siano 50 milioni di persone infette cronicamente. Questo numero è molto ridotto rispetto al passato, in quanto sono stati trovati farmaci che hanno cambiato completamente la storia naturale di questo virus. Ora con questi farmaci si può guarire completamente dall'infezione, in un tempo di 4-12 settimane.
Purtroppo in zone come Asia e Medio Oriente ci sono ancora molte persone infette.



L'epatite B, invece, è ancora molto rappresentata nel mondo: si pensa ci siano ancora circa 250 milioni di persone infette. In questo caso la maggior parte si trova in zone come Cina, Mongolia, Sud-est asiatico e Africa.



EPATITE B

Come tutti i virus, è costituito da un **envelope** esterno, in cui sono presenti gli **antigeni** di superficie (HbsAg, proteina che troveremo anche libera nel sangue dei pazienti infetti, attraverso i test sierologici). All'interno è presente il **genoma** virale a DNA, contenuto dentro un **capside**, che è il **core** del virus (HBcAg, proteina importante che rimane dentro al fegato, molto immunogenica e per questo in tutti i pazienti che hanno avuto contatto con il virus troveremo anticorpi contro questa proteina). Inoltre, è presente anche l'enzima DNA polimerasi, necessario per trascrivere il DNA per la replicazione del virus.

Sebbene sia un virus a DNA, il suo ciclo replicativo è particolare: dopo essere entrato nell'epatocita, il DNA virale raggiunge il nucleo della cellula ospite. Qui il DNA viene riparato e trasformato in una forma stabile chiamata **cccDNA** (DNA circolare covalentemente chiuso).
A partire da questo DNA viene sintetizzato un filamento di **RNA pregenomico**, che funge da stampo per la produzione di nuove particelle virali. Successivamente, grazie all'enzima **trascrittasi inversa** (una DNA polimerasi virale con attività retrotrascrittasica), questo RNA viene retrotrascritto nuovamente in DNA all'interno del capside virale.
Una volta nel nucleo, il DNA dell'HBV può:

- **integrarsi nel genoma della cellula ospite**, oppure
- **associarsi agli istoni cellulari**, formando una struttura simile a un mini-cromosoma (il cccDNA).

Questa forma episomiale legata agli istoni consente al virus di **persistere a lungo in modo silente** negli epatociti, anche dopo la guarigione clinica.
In condizioni di **immunosoppressione**, il virus può riattivarsi a partire da questo reservoir nucleare, con conseguente ripresa della replicazione virale e possibile riacutizzazione della malattia.

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

- Sessuale (la concentrazione del virus è moderata nello sperma, fluido vaginale e saliva)
- Via parenterale (la concentrazione di virus è alta nel sangue e nel siero)
- Via verticale
- Via perinatale (durante il momento del parto).

Ha un periodo d'incubazione piuttosto lungo, anche della durata di mesi.

Antigeni importati:

- **HBsAG:** (hepatitis B surface antigenes), sono gli antigeni proteici che troviamo a livello del pericapside del virus (appunto in superficie). Sono antigeni che possono essere presenti

anche liberi in circolo. Il vaccino contro l'epatite B contiene questi antigeni. Se HBsAG è presente, vuol dire che c'è infezione. L'anticorpo antiHBs si dice che è guarita l'infezione, c'è immunità.

- **HBcAg**: antigene core, rimane all'interno del fegato, non lo troviamo in circolo. Tutti i soggetti che hanno contratto l'infezione, possiedono questi antigeni anche dopo l'infezione, poiché sono molto immunogenici.
- **HBeAg**: è un ulteriore antigene, presente soltanto dove il virus replica molto; se rileviamo nel sangue questo antigene, ci aspetteremo di avere una carica virale alta.

DIAGNOSI DI HBV

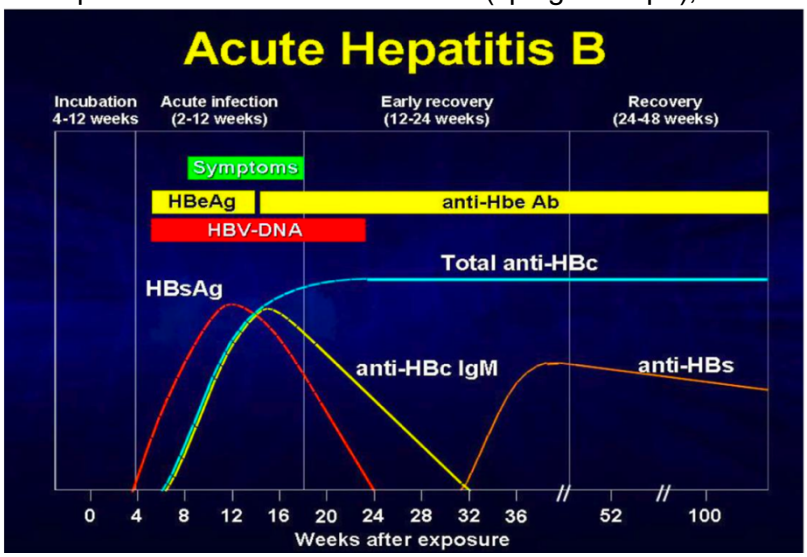
Possiamo andare a rilevare i **marcatori sierologici**, che si comportano in modo diverso in base al tipo di infezione, se acuta o cronica.

Nelle persone vaccinate possiamo trovare gli anticorpi contro HbsAg (che sono appunto contenuti nel vaccino).

Epatite acuta B:

Avremo un paziente con sintomi, le transaminasi (enzimi del fegato) saranno molto alte.

Il virus inizia a replicare, produce HbsAg e anche HbeAg, in quanto replica molto. Tramite PCR si può misurare anche HBV-DNA (spiegato dopo), ovvero le copie di genoma del virus presenti nel sangue.

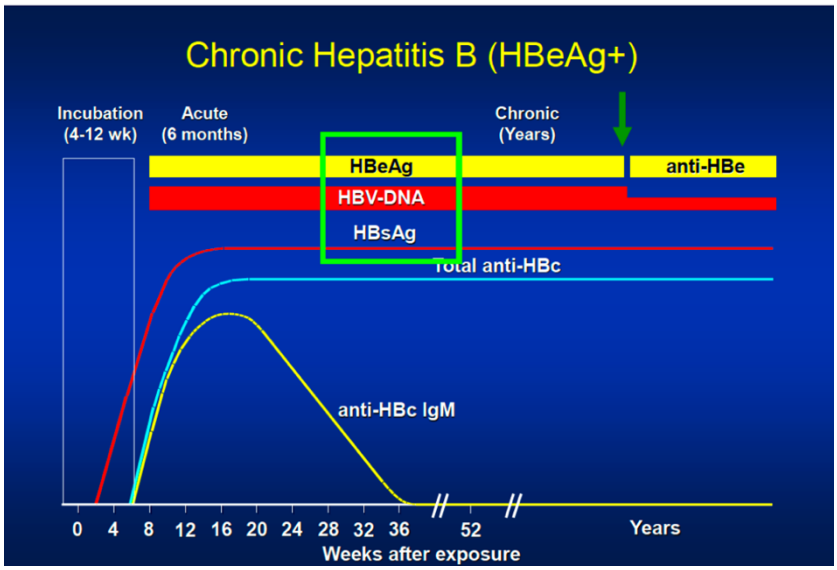


Si attiva la risposta immunitaria, se il sistema immunitario riesce a controllare l'infezione, vengono prodotti anticorpi anti-HBs (stessi che hanno le persone vaccinate). Compaiono anche gli anticorpi anti-core/anti-HBc, che rimangono per tutta la vita anche dopo la guarigione, in quanto molto immunogenici. Questi ultimi in fase acuta sono della classe IgM, che ci mostrano un'infezione acuta appunto.

Epatite cronica B:

Se non si riesce a guarire dal virus e continua a replicare, l'infezione diventa cronica.

In questo caso, dopo la fase acuta le IgM spariscono e restano gli anti-core. HbsAg non sparisce e non compaiono gli anticorpi anti-HBs. È presente HBV-DNA e se replica molto possiamo trovare anche HbeAg. A un certo punto il sistema immunitario potrebbe controllare un minimo il virus, che non replica più moto e possono comparire gli anticorpi anti-HBe (l'infezione continua a persistere).



HBV-DNA: misura delle copie di genoma presente nel sangue, calcolata tramite PCR. Indica quanto DNA è presente, se il virus ha replicato tanto o no. È un dato utile anche per capire se eseguire la profilassi in gravidanza.

Quindi, se sono presenti:

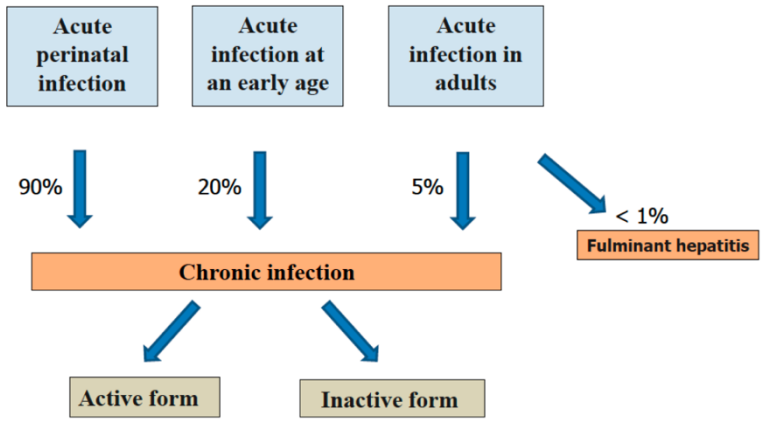
- HbsAg → l'infezione è in corso (anche se non si sa quanto il virus stia replicando)
- Anti-HBs → la persona è guarita o vaccinata
- Anti-HBc → la persona ha avuto contatto con il virus, ma potrebbe essere guarita, avere un'infezione cronica o acuta
- HBV-DNA → ci dice quanto virus è presente e quanto ha replicato
- HbeAg → indica la replicazione del virus
- IgM anti-HBc → l'infezione è in fase acuta
- ALT → se molto alte l'infiammazione è acuta, ma sono presenti in valori minori anche se l'infiammazione è cronica

Phase of infection	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA
ACUTE INFECTION							
• Early	+	-	+	-	+	-	+
• In resolusion	-	+/-	+	+	-	+	+/-
• Resolved	-	+	-	+	-	+	-
CHRONIC INFECTION							
• Active HBeAg+	+	-	-	+	+	-	high
• Active anti-HBe+	+	-	-	+	-	+	high, fluctuating
• Inactive	+	-	-	+	-	+	low
RIACTIVATION	+	-	+/-	+	+/-	+/-	high

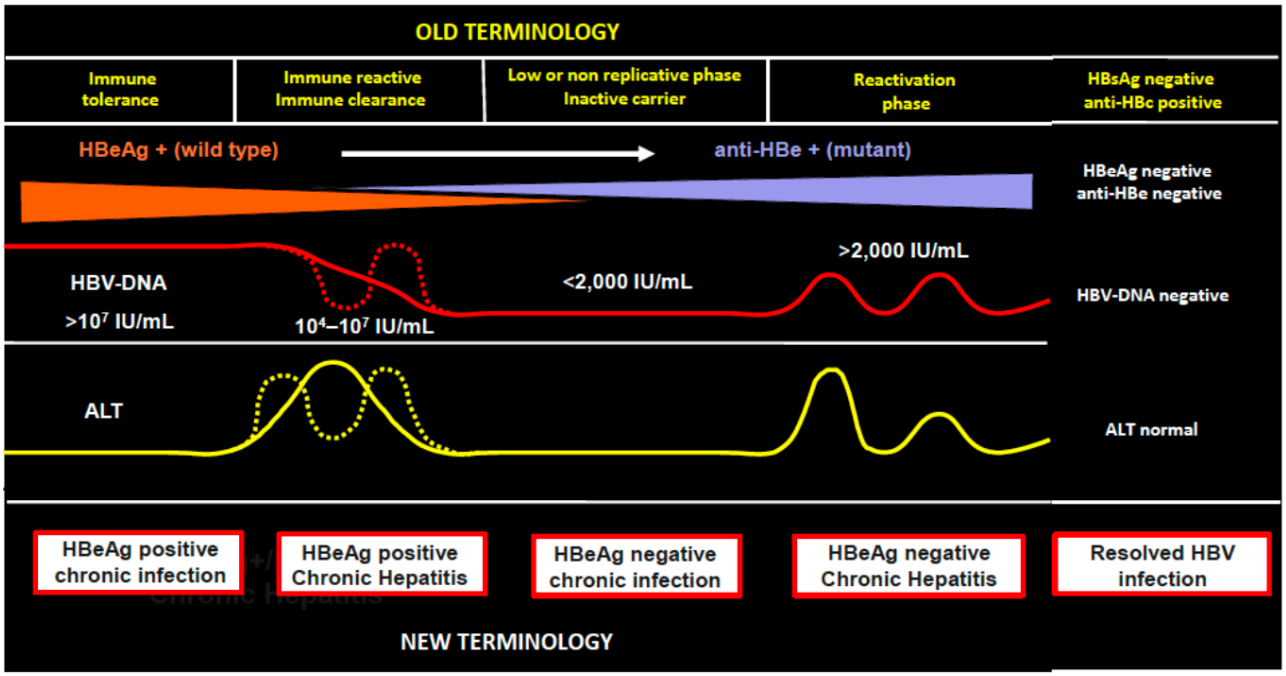
STORIA NATURALE HBV

Quando si prende l'infezione si può guarire oppure si può cronicizzare. Chi cronicizza più facilmente sono i neonati che prendono l'infezione dalla mamma, se ovviamente non si agisce. Se l'infezione acuta viene contratta da un bambino/ragazzo c'è una buona probabilità di andare incontro a cronicizzazione, mentre negli adulti solitamente si riesce ad andare incontro a guarigione, grazie ad una risposta immunitaria più matura ed efficacie.

Talvolta, si può andare incontro ad un'infezione molto importante che si chiama "epatite fulminante", nella quale in breve tempo si arriva alla distruzione totale del fegato e l'unica possibilità di sopravvivenza è il trapianto di fegato.



Una persona affetta da epatite B, durante il corso della sua vita, può essere soggetta a **diverse fasi** della malattia:



Portatori inattivi: soggetti che hanno gli antigeni nel sangue ma le transaminasi basse (una volta si chiamavano soggetti asintomatici).

Ad oggi esistono farmaci che interferiscono con la replicazione del virus e vanno a sopprimere la carica virale: l'HBV-DNA è bassissimo, non rilevabile; il virus c'è ma è nascosto, non abbiamo infezione. Questi farmaci riducono la probabilità di trasmissione materno fetale.

PROFILASSI HBV

- **Profilassi generale**: educazione sanitaria, consapevolezza delle modalità di trasmissione, fattori comportamentali e controllo dei donatori di sangue
- **Immunoprofilassi attiva**: è attualmente disponibile un **vaccino** costituito da particelle di HBsAg preparate artificialmente con la tecnica del DNA ricombinante (in Saccharomyces cerevisiae contenente un plasmide portatore del gene S per HBsAg) la quale consente di ottenere un preparato sicuro, efficace ed a basso costo. Dal 1991 la vaccinazione è obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i bambini al 12° anno di età. È consigliata alle categorie a rischio (operatori sanitari).
- **Immunoprofilassi passiva**: In caso di esposizione accidentale è possibile somministrare **gamma-globuline** iperimmuni specifiche contro l'HBV, entro 2-4 ore dall'esposizione. La protezione fornita è di 2- 3 settimane. (in questo caso l'immunoprofilassi passiva è associata alla vaccinazione). Gamma-globuline iperimmuni si somministrano alla nascita ai neonati da madri HBsAg positive, per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione.

VACCINO HBV

- Settembre 1985: evidenza dell'efficacia della vaccinazione antiepatite B somministrando il vaccino negli stessi tempi delle vaccinazioni obbligatorie in Italia
- Gennaio 1987: applicazione del protocollo di vaccinazione dei nuovi nati nella città di Afragola (NA), ove l'endemia di epatite B era elevata (percentuale dei portatori di HbsAg >13%) con eccellenti risultati

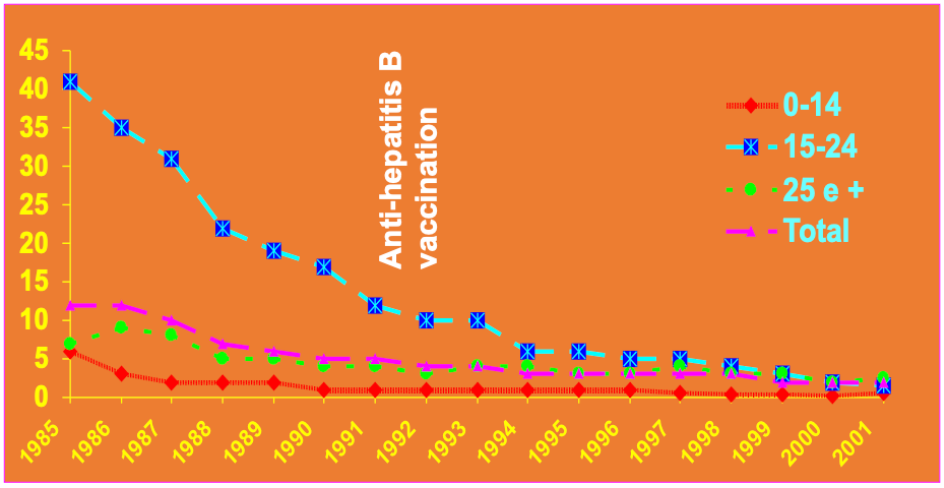
- Gennaio 1988: l'OMS raccomanda che ne Paesi con prevalenza dei portatori di HBV maggiore del 2% (in Italia era del 5%) la vaccinazione contro l'epatite B dovrebbe essere integrata nei programmi di vaccinazione dell'infanzia
- In Italia dal 1991 il vaccino diventa obbligatorio per tutti i nuovi nati
- Tra 1991 e 2003 si comincia anche una campagna di vaccinazione nelle scuole rivolta a chi aveva compiuto i 12 anni (chi non era stato vaccinato da neonato, in quanto non ancora obbligatorio), fino a raggiungere un'elevatissima copertura vaccinale (dal 2003 in poi tutti sono vaccinati per l'epatite B)

Risultati della vaccinazione contro l'epatite B in Italia
Dal 1991, oltre 10 milioni di nuovi nati e adolescenti sono stati vaccinati con ottimi risultati in termini di efficacia e di sicurezza. La copertura vaccinale è del 95% (Bonanni, 2003).
L'incidenza dell'epatite acuta B è diminuita da 5,4 casi/ 100.000 abitanti nel 1990 a 1,4 casi/ 100.000 abitanti nel 2004, con una attuale prevalenza di circa 0,1-0,5%.
La riduzione appare più marcata nei soggetti di età compresa fra 15 e 24 anni: da 17,3 casi/100.000 nel 1990 a 0,6 casi /100.000 nel 2004 (Mele A. et al., 2004).

Cosa è successo nei Paesi che avevano adottato la strategia di vaccinare solo i gruppi a rischio? → fallimento, non ci sono stati grandi risultati. Per questo, oggi 160 Nazioni, USA inclusi, adottando lo stesso schema impiegato per la prima volta dall'Italia.

Risultati della vaccinazione di massa nelle aree iperendemiche
La vaccinazione di massa contro l'epatite B ha ridotto drasticamente la prevalenza della epatite cronica B in età pediatrica in: Gambia (dal 10% allo 0.6%), Taiwan, Cina, Indonesia, Senegal, Thailandia, Alaska e Malaysia (MMWR 2003; Ng et al., 2005).
A Taiwan, la vaccinazione di massa contro l'epatite B ha ridotto drasticamente ($p<0.001$) l'incidenza di cancro del fegato in età pediatrica (Huang K e Lin S, 2001).

Ovviamente, il vaccino ha portato ad un **calo dell'incidenza** di epatite B



EPATITE B IN GRAVIDANZA
Una donna già infetta da epatite B cronica che va in contro ad una gravidanza, nella maggior parte dei casi non va incontro ad un peggioramento dell'infezione: la gravidanza non cambia molto la storia naturale dell'infezione.
Uno studio ha sottolineato come non ci fossero grosse differenze tra donne infette in gravidanza trattate con antivirali e donne infette in gravidanza senza trattamento antivirale.

Rischio di trasmissione al feto

Quando si parla di trasmissione di agente infettivo in gravidanza, sono principalmente 2 i momenti in cui può verificarsi:

1. **In utero**: rara (<10%), associata ad alti livelli di HBV-DNA e HbsAg positività
2. **Durante il parto**: modalità di trasmissione più frequente, molto condizionata dalla carica infettiva (più frequente se elevata)

La trasmissione in utero è più frequente quando la carica virale è elevata (HBV-DNA elevato). Quindi, il rischio di trasmissione è più alto in caso di presenza dell'antigene HBeAg, in quanto indica replicazione elevata.

Al momento della nascita vengono somministrate immunoglobuline anti-HBV e poi si somministra la vaccinazione obbligatoria da protocollo. In assenza di questa immunoprofilassi, l'85%-95% dei neonati diventa portatore cronico di HBV.

FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELL'EPATITE B

Composto	Nome commerciale	Dosaggio	Indicazioni
Entecavir	**Baraclude®**	1 cp 0,5mg/ 1 mg die	Infezione cronica HBV in soggetti con malattia epatica compensata, attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza di attiva infiammazione epatica e/o fibrosi.
Adefovir	**Hepsera®**	1 cp 10 mg	Epatite cronica B con malattia epatica compensata, attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza di attiva infiammazione epatica e fibrosi. Malattia epatica scompensata da HBV.
Lamivudina	**Zeffix®**	1 cp 100 mg	Malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza di attiva infiammazione epatica e/o fibrosi. Malattia epatica scompensata da HBV.
Telbivudina	**Sebivo®**	1 cp 600 mg	Epatite cronica B in soggetti con malattia epatica compensata, attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza di attiva infiammazione epatica e/o fibrosi.
Tenofovir	**Viread®**	1 cp 245 mg	Epatite cronica B con malattia epatica compensata, attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza di attiva infiammazione epatica e/o fibrosi.
PegIFN α 2a	**Pegasys®**	Iniezione 180 µ/sett per 48 settimane	Trattamento di pazienti con epatite cronica B con malattia epatica compensata, attiva replicazione virale, elevazione persistente delle ALT ed evidenza istologica di attiva infiammazione epatica e/o fibrosi.

FDA pregnancy categorization → si tratta di una classificazione dei farmaci, che distingue i farmaci che possono essere utilizzati tranquillamente in gravidanza secondo gli studi (categoria A), fino ai farmaci da non usare assolutamente in gravidanza (categoria X).

- Entecavir; categoria C
- Tenofovir: categoria B (unico utilizzabile in gravidanza)

QUINDI, COSA SI FA IN GRAVIDANZA?

- Si fanno i test sierologici per HbsAg: se negativo il problema non si pone; se positivo si va a rilevare HBV-DNA o si va a vedere HBeAg se non disponibile il primo, questo per valutare lo stato di replicazione del virus.
- Si chiede un consulto all'epatologo per capire lo stato del fegato della donna e soprattutto per escludere la cirrosi
- Se HBV-DNA è relativamente basso (<200 000 IU/ml) e in assenza di cirrosi, non si esegue la profilassi con Tenofovir. Se HBV-DNA è < 200 000 UI/ml, sempre in assenza di cirrosi, allora si fa la profilassi con Tenofovir (da 28 wks fino almeno al parto).

- Se è già presente cirrosi, indipendentemente dalla quantità di HBV-DNA, la donna viene trattata con il farmaco (ovviamente in questo caso il trattamento è soprattutto per la madre, non tanto per il feto).
- Alla nascita viene fatta a prescindere la prima dose di vaccinazione e la profilassi con immunoglobuline

EPATITE C

Si tratta di un virus a RNA, che ha sviluppato strategie diverse per persistere nell'organismo ospite rispetto a quelle del virus dell'epatite B: è in grado di nascondersi dal sistema immunitario, interferisce con i meccanismi di risposta dell'immunità innata. È un virus che tende a diventare cronico, forse anche più di HBV.

I marcatori sierologici associati al virus dell'epatite C sono meno e più semplici:
HCVab (anticorpi anti HVC: HCV antibodies) e **HCV-RNA** (complementare a HBV-DNA) sempre utilizzato per misurare la carica virale.

Dal punto di vista strutturale, il virus è rivestito da un **envelope**, cioè una membrana lipidica esterna derivata dalla cellula ospite. Su questa membrana sono presenti due proteine di superficie fondamentali, chiamate **E1 ed E2**. Queste proteine hanno il compito di permettere al virus di **riconoscere e legarsi alle cellule del fegato (epatociti)** e di entrare al loro interno.
All'interno dell'envelope si trova il **capside**, una struttura proteica che protegge il materiale genetico del virus. Il capside è formato dalla **proteina core** e racchiude il genoma virale.
Il genoma dell'HCV è costituito da **RNA a singolo filamento con polarità positiva**. Questo significa che l'RNA virale può essere **utilizzato direttamente dalla cellula infettata come se fosse un normale RNA messaggero**, permettendo quindi la sintesi immediata delle proteine virali.
Una caratteristica particolare di questo virus è che il suo genoma possiede **un unico "open reading frame" (ORF)**. L'open reading frame è una sequenza di RNA che può essere letta dai ribosomi per produrre proteine. Nel caso dell'HCV, l'intero genoma viene tradotto in **un'unica grande proteina**, chiamata **poliproteina**. Questa poliproteina non è funzionale così com'è, ma viene successivamente **tagliata in proteine più piccole** che svolgono diverse funzioni nel ciclo vitale del virus.
Il taglio della poliproteina avviene grazie a due tipi di enzimi:

- **una serin-proteasi virale**, cioè prodotta dallo stesso virus;
- **enzimi proteolitici della cellula ospite**.

Grazie a questi tagli si formano sia **proteine strutturali** (come core, E1 ed E2) sia **proteine non strutturali**, che servono per la replicazione del virus.

Un'altra caratteristica molto importante dell'HCV è la sua **estrema variabilità genetica**. Questa variabilità dipende dal fatto che il virus si replica grazie a un enzima chiamato **RNA polimerasi RNA-dipendente**, che copia il genoma virale. A differenza delle DNA polimerasi, questo enzima **non possiede un sistema di correzione degli errori (proofreading)**. Di conseguenza, durante la replicazione vengono inseriti frequentemente **nucleotidi sbagliati**, generando numerose mutazioni.
Poiché il virus si replica molto rapidamente, **ogni giorno si producono enormi quantità di nuove varianti virali** all'interno dello stesso individuo. Per questo motivo non esiste un solo virus dell'epatite C, ma diverse **varianti genetiche**.

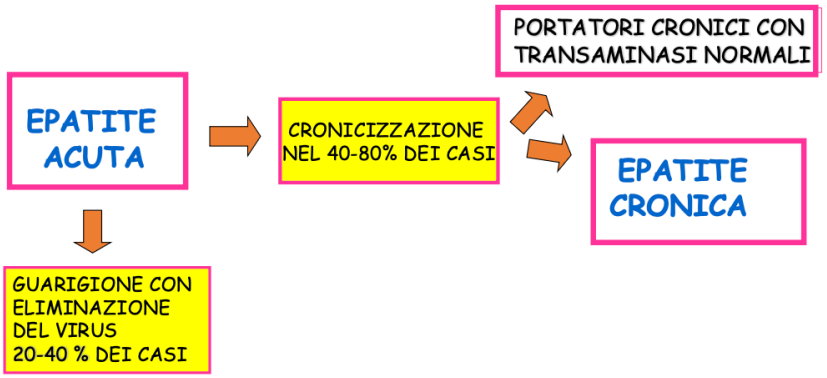
È un virus che non si replica nel nucleo, ma nel citoplasma (perché a RNA) per cui non c'è possibilità che si rimanifesti in casi di immunodepressione, si guarisce e basta. Tuttavia, ci si può infettare nuovamente, anche a causa della sua grande variabilità.

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

- Parenterale percutanea (tossicodipendenti, trasfusi/trapiantati, operatori sanitari)
- Sessuale (infrequente)
- Perinatale <5%

La concentrazione del virus è alta nel sangue e nel siero, mentre bassa a livello di sperma e liquido vaginale (trasmissione per contagio sessuale poco frequente).

STORIA NATURALE


EPATITE ACUTA
CRONICIZZAZIONE NEL 40-80% DEI CASI
PORTATORI CRONICI CON TRANSAMINASI NORMALI
EPATITE CRONICA
GUARIGIONE CON ELIMINAZIONE DEL VIRUS 20-40 % DEI CASI

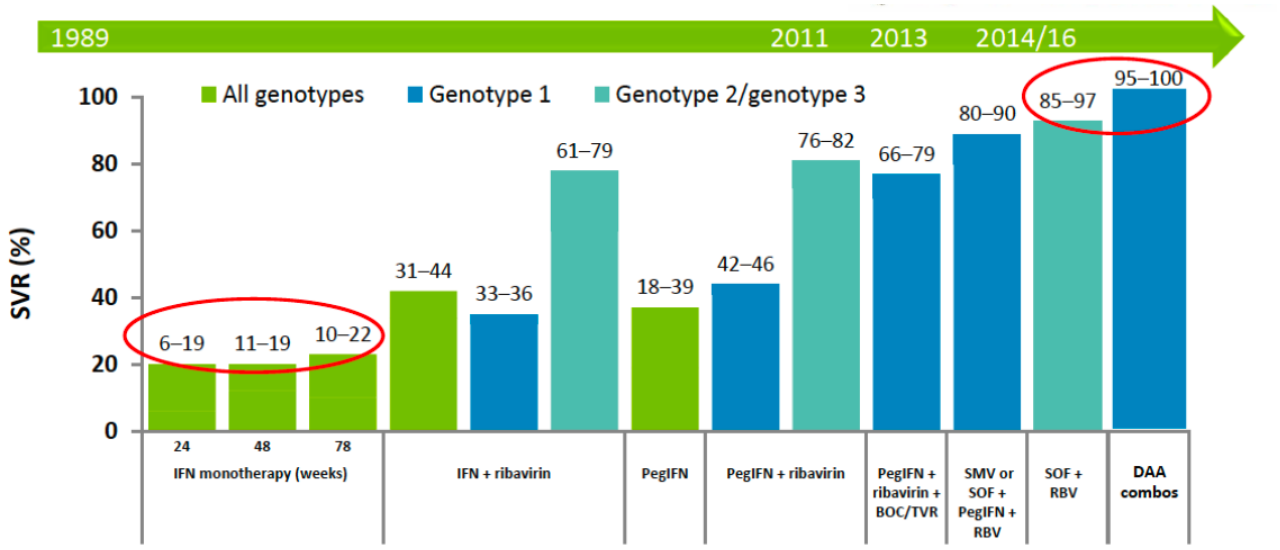
Quando si contrae epatite C, si può andare incontro a guarigione, ma nell'adulto una grande percentuale dei casi va incontro a cronicizzazione (da epatite acuta a epatite cronica).
Possiamo avere anche portatori cronici in cui il virus replica ma non c'è infiammazione, ovvero i portatori asintomatici o inattivi.
L'infezione nella maggior parte dei casi è asintomatica, va spesso incontro a cronicizzazione ed ha un periodo d'incubazione di circa un mese (più breve dell'epatite B).

DIAGNOSI

Dosaggio anticorpale → se soggetto positivo per gli anticorpi **HCVab**, sicuramente c'è stato contatto con il virus: eseguo **HCV-RNA** per vedere se il virus è attivo in quel momento o se è un'infezione pregressa già risolta. Se negativo ho già risolto il problema, perché non c'è mai stato contatto.
Esistono anche tecniche di laboratorio per capire che tipo di genotipo il soggetto ha contratto.

Nonostante non esista il vaccino associato al virus dell'epatite C, esistono farmaci in grado di risolvere completamente l'infezione.
In passato l'infezione da **virus dell'epatite C (HCV)** veniva trattata principalmente con **Interferone alfa**, spesso associato a **Ribavirina**. L'interferone è una proteina che stimola il sistema immunitario dell'organismo a combattere l'infezione virale, quindi il suo effetto è indiretto e non agisce direttamente sul virus. Questo tipo di terapia aveva una durata piuttosto lunga, generalmente tra le 24 e le 48 settimane, veniva somministrata tramite iniezioni e presentava numerosi effetti collaterali, come sintomi simil-influenzali, stanchezza intensa, anemia e disturbi dell'umore. Inoltre l'efficacia non era molto elevata, con percentuali di guarigione intorno al 40–60%, variabili a seconda del genotipo virale.
Oggi, invece, il trattamento dell'epatite C si basa sugli **antivirali ad azione diretta (DAA)**, farmaci che agiscono direttamente su specifiche proteine del virus impedendone la replicazione. Tra questi vi sono, ad esempio, **Sofosbuvir**, **Velpatasvir** e **Glecaprevir**, spesso utilizzati in combinazione. A

differenza della terapia con interferone, questi farmaci vengono assunti per via orale sotto forma di compresse, hanno una durata di trattamento più breve (circa 8–12 settimane), sono meglio tollerati e presentano pochi effetti collaterali. Inoltre, risultano molto più efficaci, permettendo la guarigione in oltre il 95% dei pazienti.



HCV e TRASMISSIONE PERINATALE

La probabilità di trasmissione di epatite C al feto/neonato è molto bassa, ma nel caso succedesse non vale la pena di agire con i farmaci antivirali in gravidanza, in quanto è bassa la probabilità di trasmettere il virus, ma è alta la probabilità di questi farmaci di arrecare danni al feto.

Le uniche trasmissioni materno-fetali avvengono:

- Da donna HCV-RNA positive al parto (tasso medio di infezione 5%)
- Trasmissione favorita se infezione acuta nel terzo trimestre
- Donna infetta contemporaneamente da HIV (tasso di infezione superiore)

Non c'è indicazione al taglio cesareo e non c'è indicazione al trattamento con i farmaci antivirali in gravidanza (possono passare la barriera placentare, arrivando al feto e avendo possibili effetti teratogeni). I bambini infettati raramente sviluppano epatite severa.

EPATITE E

È un virus a trasmissione oro-fecale, del quale esistono diversi genotipi, con storia naturale diversa. Gli esseri umani sono infettati soprattutto dai genotipi 1-2-3-4.

Genotipo 1-2 → infettano direttamente l'uomo e possono dare problemi in gravidanza, con trasmissione simile a quella dell'epatite A. La donna infetta da questi tipi di epatite E in gravidanza ha un rischio del 25% di morire (rischiosa non solo per il feto ma anche per la madre), in quanto sviluppano epatiti acute molto gravi. Non è molto chiaro il motivo per cui ci sia questa mortalità in gravidanza, si pensa che il virus possa replicare di più per fattori proprio legati all'ospite: la donna in gravidanza è fisiologicamente un po' immunodepressa (per evitare aborti a inizio gravidanza). Sono più comuni in aree asiatiche.

Genotipo 3-4 → possono infettare l'uomo, ma non sono rischiosi in gravidanza. Si prendono mangiando carne di maiale e cinghiale poco cotta, o comunque carni contaminate. Sono più comuni in Europa.

Lezione 2

HIV

È un virus responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), è un agente infettivo che si può trasmettere da madre a feto. Infetta cellule linfociti CD4+ e macrofagi. Infezione che determina una progressiva riduzione delle difese immunitarie cellulo-mediate, fino alla comparsa di infezioni dette opportunistiche o neoplasie maligne di tipo insolito.

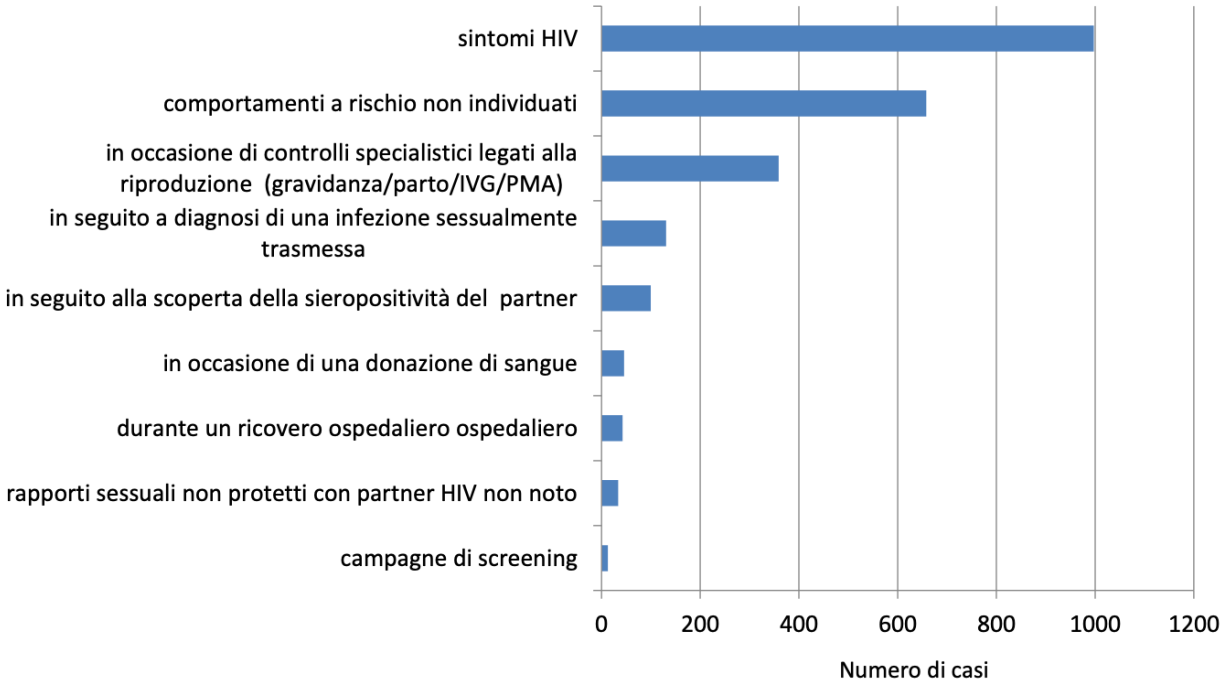
Nel 1981 viene segnalata per la prima volta l'infezione da HIV, anche se non si sapeva ancora di cosa si trattasse ("strana sindrome trasmessa tra omosessuali").
Nel 1983 viene identificato il virus da Barré-Sinoussi e Montagnier, a cui viene assegnato il premio Nobel nel 2008.

EPIDEMIOLOGIA

	2000	2005	2010	2020	2022	2023
People living with HIV	**27.2 million** [24.6 million–30.4 million]	**29.4 million** [26.6 million–32.9 million]	**32 million** [29.0 million–35.8 million]	**38.7 million** [35.0 million–43.2 million]	**39.5 million** [35.8 million–44.2 million]	**39.9 million** [36.1 million–44.6 million]
New HIV Infections	**2.8 million** [2.3 million–3.6 million]	**2.5 million** [2.0 million–3.2 million]	**2.1 million** [1.7 million–2.7 million]	**1.5 million** [1.2 million–1.9 million]	**1.4 million** [1.1 million–1.7 million]	**1.3 million** [1.0 million–1.7 million]
AIDS related deaths	**1.8 million** [1.4 million–2.3 million]	**2 million** [1.6 million–2.6 million]	**1.3 million** [1.0 million–1.7 million]	**730 000** [570 000–940 000]	**670 000** [530 000–870 000]	**630 000** [500 000–820 000]
New HIV Infections (Adults, aged 15+)	**2.3 million** [1.9 million–3.0 million]	**2 million** [1.6 million–2.6 million]	**1.8 million** [1.5 million–2.4 million]	**1.3 million** [1.1 million–1.7 million]	**1.2 million** [980 000–1.6 million]	**1.2 million** [950 000–1.5 million]
New HIV Infections (Children, aged 0–14)	**530 000** [380 000–760 000]	**470 000** [340 000–680 000]	**300 000** [220 000–440 000]	**150 000** [110 000–210 000]	**130 000** [94 000–190 000]	**120 000** [83 000–170 000]
People accessing antiretroviral therapy	**510 000** [450 000–530 000]	**1.9 million** [1.7 million–2.0 million]	**7.7 million** [6.7 million–8.0 million]	**26.2 million** [23.1 million–27.3 million]	**29.3 million** [25.7 million–30.4 million]	**30.7 million** [27.0 million–31.9 million]

In Italia ci sono circa 3,2 nuovi casi su 100 mila abitanti l'anno.
Perché aumentano le persone infette da HIV se ci sono meno nuovi casi di infezione? Perché non si muore più per AIDS.
(vedere i vari grafici sulle slide, ma non vuole che li impariamo, giusto per farci un'idea)

Come si scopre di avere l'HIV?



MODALITÀ DI TRASMISSIONE → oggi l'infezione viene trasmessa principalmente per via sessuale, ma si può trasmettere anche per via parenterale e via verticale
Comportamenti a rischio:

- rapporto eterosessuale non protetto
- rapporto omo-bisessuale non protetto, MSM
- uso di droghe per via endovenosa

Prevalentemente sono uomini ad essere infetti, di età fra i 35 e i 50 anni.
Il 50% circa è costituito da advanced (AIDS o CD4+<200) o late presenters (CD4+<350), ossia da persone con già evidente deficit immunitario e che hanno quindi l'infezione da diversi anni (>5).

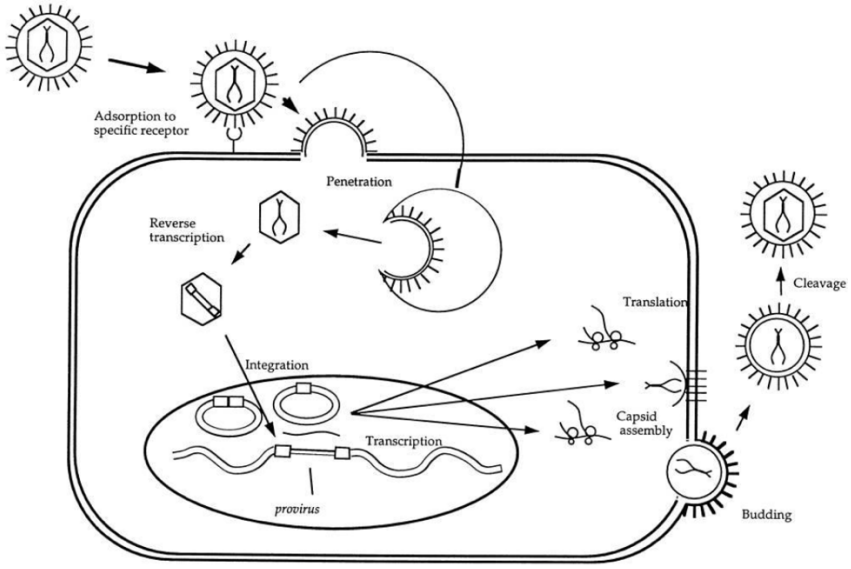
STRUTTURA DEL VIRUS (retrovirus)

- membrana lipidica
- involucro (envelope) glicoproteico
- core costuito da 2 filamenti identici di RNA a singola elica
- retrotrascrittasi

Il virione, grossolanamente sferico, con diametro di 100-120 nm, contiene due catene identiche di **RNA genomico ss** a polarità positiva, un enzima DNA polimerasi RNA dipendente ovvero la **trascrittasi inversa**, che **retrotrascive** l'RNA virale in DNA, che viene poi **integrato** nel genoma della cellula ospite a opera dell'**integrasi virale**.
Tutti presentano 3 geni: gag, pol, env.

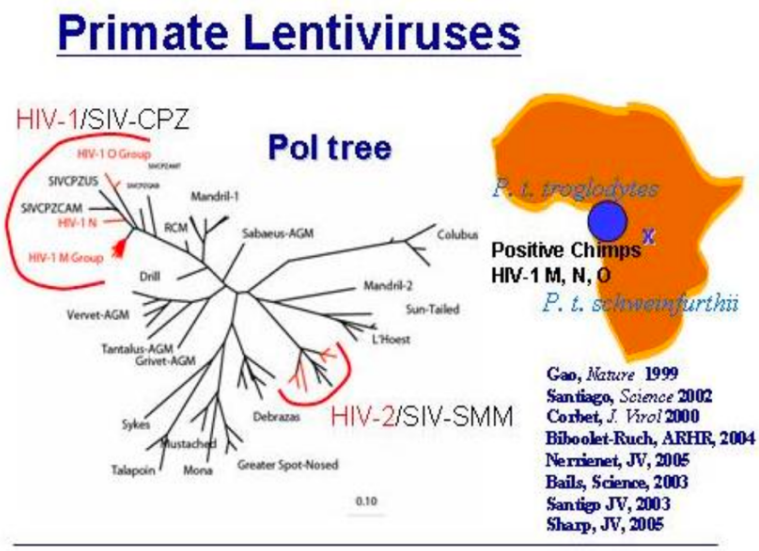
Ciclo replicativo dei retrovirus
Il ciclo replicativo dei retrovirus, come il **Human Immunodeficiency Virus (HIV)**, inizia con il **legame del virus ai recettori della cellula** (adsorbimento) e la successiva **penetrazione** nella cellula tramite fusione con la membrana cellulare. Una volta entrato, l'RNA virale viene convertito in **DNA grazie all'enzima trascrittasi inversa**(retrotrascrizione).
Il DNA virale entra nel nucleo e si **integra nel genoma della cellula ospite**, formando il **provirus**. Da questo DNA vengono prodotti nuovi **RNA virali e proteine** attraverso i processi di trascrizione

e traduzione. Successivamente RNA e proteine virali si **assemblano** formando nuove particelle virali.
I nuovi virus escono dalla cellula per **gemmazione (budding)** e, dopo il **taglio delle poliproteine da parte della proteasi virale**, diventano **particelle mature e infettive**.



STORIA DEL VIRUS

Albero filogenetico →

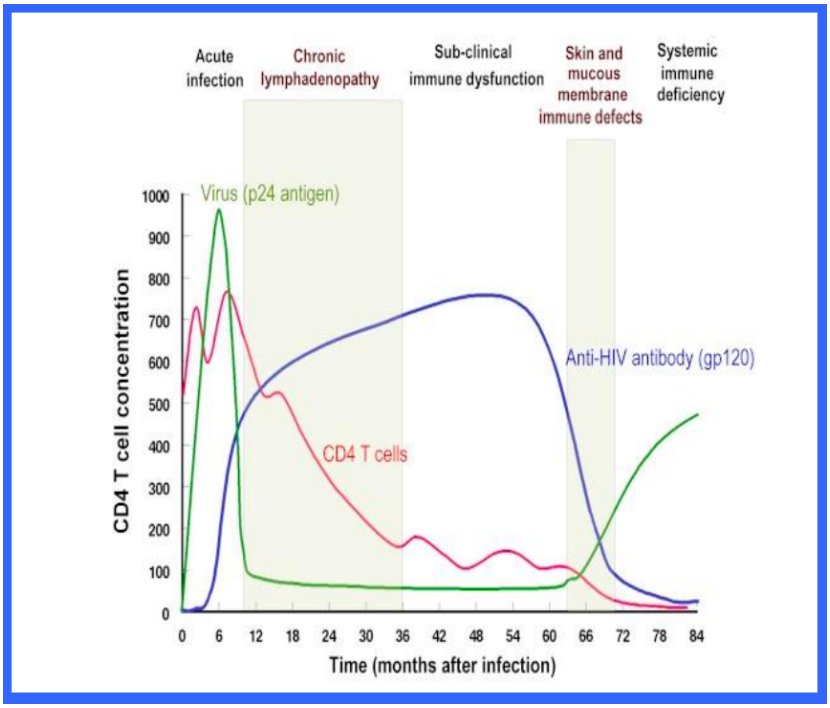


HIV-1 somiglia al virus dell'immunodeficienza delle scimmie che infetta lo scimpanzè. Esiste anche HIV-2, meno aggressivo e più raro, più vicino ad un altro virus delle scimmie. Probabilmente l'infezione è passata dalle scimmie all'uomo, si pensa all'inizio del 1900, in zone dell'Africa in cui si macellava la carne di questi animali (contatto con sangue infetto).
Dall'Africa il virus è passato al Golfo del Messico, da qui negli USA e poi si è trasformata in una pandemia. (boh raga questo lui dice)

STORIA NATURALE INFEZIONE
Il virus infetta principalmente le cellule del sistema immunitario che esprimono sulla loro superficie il **recettore CD4**. Questo recettore rappresenta il **principale punto di ingresso del virus** nella cellula. Tuttavia, per completare l'ingresso, il virus necessita anche della presenza di **co-recettori**, che sono particolari recettori per le chemochine, in particolare **CCR5** e **CXCR4**. La presenza

combinata di CD4 e di uno di questi co-recettori permette al virus di legarsi alla cellula e di penetrare al suo interno.
L'infezione da HIV avviene spesso attraverso il **contatto con le mucose**, ad esempio la mucosa vaginale durante i rapporti sessuali. In questa fase iniziale il virus infetta soprattutto **cellule del sistema immunitario presenti nei tessuti mucosali**, come i **macrofagi**.
Una volta infettati, i macrofagi migrano verso i **linfonodi**, dove entrano in contatto con numerosi **linfociti T CD4+**, che rappresentano le principali cellule bersaglio del virus. In questo ambiente ricco di cellule immunitarie il virus può replicarsi e **diffondersi rapidamente ai linfociti T CD4+**.
Successivamente, i linfociti infettati passano dai **linfonodi ai vasi linfatici** e raggiungono il **sangue periferico**. Attraverso la circolazione sanguigna, il virus viene trasportato in tutto l'organismo, permettendo l'infezione di altri tessuti e organi e contribuendo alla diffusione sistemica dell'infezione.
Se prendiamo dei farmaci contro la replicazione virale nelle prime 48 ore da un'esposizione a rischio, si può bloccare l'avanzamento dell'infezione del virus (Profilassi post-esposizione).

Dopo l'infezione da HIV, il virus inizia a **replicarsi rapidamente**, causando un forte aumento della quantità di virus nel sangue. In questa fase è rilevabile **l'antigene p24**, una proteina virale che fa parte delle proteine strutturali del virus e che viene utilizzata anche nei test diagnostici precoci. Nel grafico questa fase è rappresentata dalla **rapida salita della linea verde**. Contemporaneamente si osserva un **iniziale calo dei linfociti CD4** (linea rossa), perché alcune cellule vengono infettate e distrutte dal virus. Subito dopo però il sistema immunitario reagisce e i CD4 possono aumentare temporaneamente.
Dopo alcune settimane, si sviluppa la **risposta immunitaria specifica**, con la produzione di **anticorpi anti-HIV** (linea blu). Grazie a questa risposta, la quantità di virus nel sangue diminuisce e l'infezione viene temporaneamente controllata.
Successivamente si entra in una **fase cronica**, che può durare molti anni. Durante questo periodo il virus continua comunque a replicarsi a livelli più bassi, mentre il numero di **linfociti CD4 diminuisce progressivamente**. La loro riduzione avviene per diversi motivi: distruzione diretta da parte del virus, eliminazione delle cellule infette da parte del sistema immunitario e formazione di **sincizi**, cioè cellule fuse tra loro che diventano instabili e muoiono. Con il tempo aumenta anche la percentuale di cellule infettate.
Quando il numero di CD4 diventa troppo basso, il sistema immunitario **non riesce più a controllare la replicazione virale**. Di conseguenza la quantità di virus nel sangue aumenta nuovamente e compaiono **difetti del sistema immunitario**, prima a livello di pelle e mucose e poi a livello sistemico.
Nella fase finale dell'infezione si sviluppa una **grave immunodeficienza (AIDS)**, caratterizzata da un numero molto basso di linfociti CD4 e da una forte replicazione del virus, che rende l'organismo vulnerabile a infezioni opportunistiche e altre patologie.



Classificazione CDC Atlanta 1993 (ancora valida) → questa classificazione indica come in base alla quantità di cellule CD4 presenti nel sangue (una delle modalità diagnostiche) la condizione cambia e si può essere asintomatici o meno.

1993 CDC HIV Classification System in Adults: Summary Table			
CD4 Categories	Clinical Categories		
	(A) Asymptomatic	(B) Symptomatic, Not A or C Conditions	(C) AIDS-Indicator Conditions
(1) ≥500 cells/mm^3	A1	B1	C1
(2) 200-499 cells/mm^3	B2	B2	C2
(3) <200 cells/mm^3 or CD4% <14	A3	B3	C3

Stadio A (quadri clinici "sospetti"):

- Dermatite seborroica
- Leucopiastrinopenia
- Ipertransaminasemia
- Dimagrimento

Stadio B:

- Febbre: intermittente o continua, che dura da più di un mese e non dipende da altre patologie
- Diarrea: persistente per più di un mese
- Calo ponderale: >10% del peso corporeo
- Anemia
- Leucopenia
- Piastrinopenia
- Quadri clinici identificativi (manifestazioni infettive): candidosi orale o oro-faringea, leucoplachia orale villosa, herpes zoster, mollusco contagioso, condilomatosi genitale (causato da papilloma virus)

Stadio C (infezioni che fanno diagnosi):

- **Infezioni fungine**: polmonite da pneumocistis Jiroveci, candidosi (esofagea, broncopolmonare, disseminata), criptococcosi extrapolmonare, istoplasmosi, coccidioidomicosi
- **Infezioni virali**: citomegalovirosi disseminata o retinica, Herpes simplex disseminato, PML (leucoencefalite multifocale progressiva, malattia del SNC)
- **Infezioni protozoarie**: toxoplasmosi cerebrale, criptosporidiasi intestinale, isosporiasi intestinale
- **Infezioni batteriche**: polmoniti batteriche ricorrenti, sepsi da salmonella recidivanti, micobatteriosi atipiche, tubercolosi
- **Neoplasie HIV correlate**: sarcoma di Kaposi, LNH, linfoma cerebrale primitivo, carcinoma invasivo della cervice uterina
- **Patologie direttamente causate da HIV**: AIDS dementia, Wasting syndrome

Chi sottoporre al test?
Cambiamento nel tempo del concetto di rischio → dalla categoria a rischio al comportamento a rischio.
Il comportamento a rischio per definizione è quello sessuale e quindi riguarda tutta la popolazione adulta e non solo.

Ciò premesso, nel caso specifico del test HIV, risultano imprescindibili le seguenti condizioni:
Nessuno può essere sottoposto, senza il suo consenso, ad analisi tendenti ad accertare l'infezione da HIV se non:

- per motivi di necessità clinica nel suo interesse (art.5 co.3 legge 135/1990)
- per l'espletamento di attività che comportino rischi per la salute dei terzi (Corte Cost.sent.n.218 del 1994)

2006 CDC Atlanta:

- Raccomanda che a tutti gli individui fra i 13 e i 64 anni venga offerto il test almeno una volta, piuttosto che offrirlo sulla base della valutazione del rischio
- La ripetizione, in chi risulta negativo, viene proposta sulla base della valutazione del rischio (es: gravidanza, inizio e terzo trimestre, uso ripetuto di droghe, comportamento sessuale a rischio)

Prima di ogni counseling o offerta del test il medico deve sapere quali sono i servizi e gli specialisti ai quali il paziente verrà inviato se il risultato sarà positivo
Es. Parma: ambulatorio m. infettive azienda ospedale e punto prelievi annesso
È opportuno anche conoscere che test viene fatto con i relativi limiti:

- test di laboratorio
- test rapido

Entrambi vanno ripetuti se positivi, per conferma.
(guardare slide 48 e 49 della seconda presentazione per documento consenso)

TEST DIAGNOSTICI
Il primo test che viene fatto è quello HIVab, ovvero gli anticorpi contro HIV. Il test sierologico che viene fatto si chiama ELISA, un test di 4 generazione che è in grado di fare diagnosi per la presenza degli anticorpi e dell'antigene p24 già dopo le prime 3 settimane.
Se positivo, deve essere ricontrollato e va poi eseguito il test di conferma Western Blot.

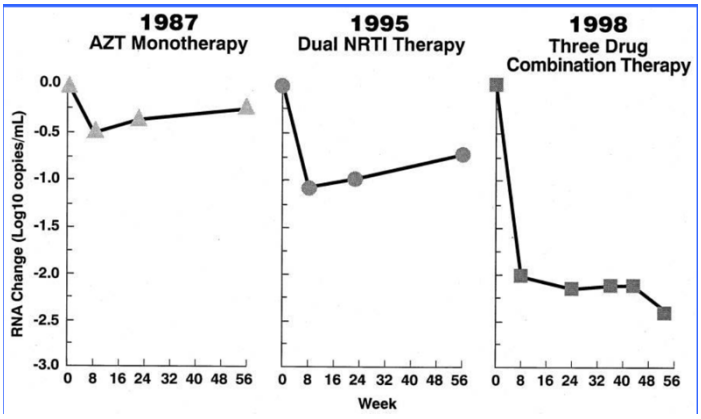
I test virologici evidenziano la presenza del virus o le sue componenti; hanno un ruolo non diagnostico, ma di inquadramento clinico-terapeutico. Quello che viene fatto è HIV-RNA, molto importante perché indica quanto il virus sta replicando (rileva la carica virale) e nel caso poi si esegua una terapia, quanto questa terapia è efficacie sul paziente.
Si fa anche il genotipo virale o test di resistenza, per vedere se il virus ha una sequenza tale da presupporre che sia resistente a certi farmaci antivirali piuttosto che altri.

ELISA
È un test sierologico, che va a rilevare la presenza nel sangue di anticorpi e di antigeni.
I test di **prima generazione**, introdotti intorno al 1985, erano basati sulla ricerca degli anticorpi IgG contro HIV-1 utilizzando lisati virali, cioè frammenti di virus inattivati. Questi test avevano una sensibilità e una specificità limitate e presentavano alcune importanti limitazioni: non erano in grado di rilevare gli anticorpi IgM, che compaiono più precocemente durante l'infezione, e non permettevano di individuare l'HIV-2.

Successivamente furono sviluppati i test di **seconda generazione** (1987–1990), che utilizzavano antigeni ricombinanti prodotti tramite tecniche di ingegneria genetica. Questi test erano in grado di rilevare anticorpi IgG contro HIV-1 e HIV-2 e presentavano una sensibilità e una specificità maggiori rispetto ai test precedenti. Tuttavia, non rilevavano ancora gli anticorpi IgM, quindi la diagnosi nelle fasi più precoci dell'infezione rimaneva difficile.
I test di **terza generazione** (1990–1995) rappresentarono un ulteriore miglioramento, poiché consentivano di individuare sia gli anticorpi IgG sia gli anticorpi IgM contro HIV-1 e HIV-2. Grazie all'uso di antigeni ricombinanti e peptidi di sintesi, questi test raggiunsero livelli molto elevati di sensibilità e specificità. La possibilità di rilevare anche le IgM permise di diagnosticare l'infezione in una fase più precoce, poiché queste immunoglobuline compaiono prima delle IgG.
Infine, i test di **quarta generazione**, introdotti a partire dal 2002, sono test combinati ("combo") che rilevano contemporaneamente **anticorpi IgG, anticorpi IgM e l'antigene virale p24**. Quest'ultimo è una proteina strutturale del virus che compare nel sangue molto precocemente dopo l'infezione, prima della produzione di anticorpi. Grazie a questa caratteristica, i test di quarta generazione hanno una sensibilità e una specificità molto elevate e permettono di ridurre ulteriormente la fase finestra, consentendo una diagnosi più precoce dell'infezione da HIV.

WESTERN BLOT
Il **Western Blot** è una tecnica di laboratorio utilizzata come **test di conferma dell'infezione da HIV** dopo un test di screening positivo. Questo metodo permette di identificare **anticorpi specifici contro diverse proteine del virus**: le **proteine virali dell'HIV** vengono prima separate in base al loro peso molecolare mediante elettroforesi e poi trasferite su una membrana. Successivamente la membrana viene incubata con il **siero del paziente**. Se nel siero sono presenti anticorpi contro l'HIV, questi si legheranno alle proteine virali corrispondenti. L'aggiunta di anticorpi secondari marcati consente di visualizzare queste interazioni sotto forma di **bande scure**.
Ogni banda corrisponde a una **proteina specifica del virus**.
Le proteine dell'HIV che possono essere rilevate appartengono a tre principali gruppi: **ENV**, che comprende le proteine dell'envelope virale (come gp160, gp120 e gp41), **POL**, che include enzimi virali come p31, e **GAG**, che comprende proteine strutturali come p24 e p17. Se nel siero del paziente sono presenti anticorpi contro queste proteine, si formeranno bande corrispondenti sulla striscia del test.
Per considerare il test positivo non è sufficiente la presenza di una sola banda, ma sono necessarie specifiche combinazioni di bande. I criteri di positività possono variare leggermente tra diverse organizzazioni sanitarie (come CDC, FDA o OMS), ma in generale è richiesta la presenza di **almeno due bande appartenenti a proteine virali importanti**, in particolare delle proteine dell'envelope.

TRATTAMENTO
Oggi giorno esistono farmaci molto efficaci, ma in passato non era così: il primo farmaco utilizzato fu AZT monoterapia, che non fu efficacie in quanto il virus si adattava al farmaco facendo delle mutazioni, rendendolo resistente al farmaco. Successivamente, nel 1995 si arrivò all'utilizzo di due farmaci inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, che bloccavano la replicazione del virus. Nel 1998 si arrivò all'utilizzo di 3 farmaci, più efficaci perché si attaccava il virus contemporaneamente con farmaci che agivano su momenti diversi della replicazione.



Una volta venivano curati solo in base al quadro immuno-virologico, perché c'erano ancora farmaci che fallivano e si creava resistenza. Oggi si fa a tutti indipendentemente dal quadro immuno-virologico, dopo aver fatto diagnosi.

I farmaci agiscono su diverse replicative del virus, per questo inizialmente i pazienti dovevano prendere diverse compresse. Ad oggi ci sono terapie che si fanno con soli due farmaci o anche una sola compressa al giorno. Tutto questo porta ad una aspettativa di vita che è quasi la stessa di una persona sana.

Lezione 3

GRAVIDANZA E INFEZIONE DA HIV

Nel mondo vivono 40 milioni di persone infette da HIV, dei quali più della metà donne, la maggior parte in età fertile. 120 mila sono i bambini nati infetti da HIV nel mondo, la quasi totalità infettati per trasmissione verticale.
Questi numeri si possono migliorare avendo l'accesso ai farmaci e alle cure; ci sono almeno 10 milioni di persone che non hanno ancora questo accesso.
(vedere sempre grafici su slide)

Per ridurre la probabilità di trasmissione la donna deve essere innanzitutto a conoscenza della sua positività al virus. Il test dovrebbe essere inserito negli accertamenti diagnostici in epoca preconcezionale, o il prima possibile se c'è un accesso tardivo, e va offerto a tutte le donne nel primo trimestre di gravidanza.
Il test va ripetuto durante la gravidanza solo per donne che abbiano rischi perduranti per HIV.
Il test va offerto, inoltre, anche al partner, non solo alla donna.

Coppia siero-discordante → uno dei partner è HIV-positivo e l'altro no, il numero di queste coppie è aumentato. Il 50% delle persone che vivono con HIV e in una relazione stabile hanno un partner HIV negativo.
Alle coppie come queste, e non solo, che vogliono concepire va offerto:

- counseling
- prospettare le opzioni di una vita sessuale senza contraccezione
- prospettare le opzioni di concepimento
- valutazione del rischio
- raccomandazioni

Ad oggi se la viremia è soppressa, non si hanno malattie sessualmente trasmissibili in corso, una situazione stabile si può concepire senza contraccezione.

IN PASSATO
Opzioni riproduttive:

1. **Donna positiva e uomo negativo** → inseminazione dello sperma del partner all'ovulazione; concepimento naturale (se soppressione virologica piena) con profilassi pre-esposizione; riproduzione assistita se problemi di fertilità o adozione.
2. **Uomo positivo e donna negativa** → lavaggio dello sperma con tecniche di PMA; concepimento naturale (se soppressione virologica piena) con profilassi pre-esposizione; inseminazione di sperma da donatore all'ovulazione; adozione

Lavaggio dello sperma

Il **lavaggio dello sperma (sperm washing)** è una tecnica sviluppata negli anni ’90 per permettere alle coppie in cui l’uomo è positivo all’HIV e la donna è negativa di avere figli riducendo il rischio di trasmissione del virus. Questa procedura si basa sul fatto che il virus non infetta direttamente gli spermatozoi, perché essi non possiedono i recettori necessari per l’ingresso del virus; l’HIV si trova invece soprattutto nel liquido seminale e in alcune altre cellule presenti nello sperma.

Il processo consiste nel separare gli spermatozoi dal resto del liquido seminale attraverso tecniche di laboratorio. In primo luogo, il campione di sperma viene sottoposto a **centrifugazione con gradiente di densità**, che permette di separare le diverse componenti: il plasma seminale e i detriti rimangono nelle parti superiori, mentre gli spermatozoi vivi si depositano sul fondo della provetta. Successivamente si utilizza una tecnica chiamata **“swim-up”**, che seleziona gli spermatozoi più mobili e vitali, facendoli migrare in un terreno di coltura pulito. In questo modo si ottiene un campione di spermatozoi il più possibile privo di virus.

Gli spermatozoi così trattati venivano poi utilizzati nelle tecniche di **procreazione medicalmente assistita**, come l’Inseminazione intrauterina (IUI), la Fecondazione in vitro (IVF) o l’Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI), talvolta associate all’induzione dell’ovulazione. Studi osservazionali hanno dimostrato che questa procedura era sicura ed efficace: circa il 14% di nati vivi per ciclo con inseminazione intrauterina e circa il 35% con IVF o ICSI, senza casi documentati di trasmissione dell’HIV alla partner o al bambino.

Oggi il lavaggio dello sperma è meno utilizzato rispetto al passato, perché le moderne terapie antiretrovirali permettono alle persone con HIV di raggiungere una **carica virale non rilevabile**, riducendo drasticamente il rischio di trasmissione del virus. Tuttavia, questa tecnica ha rappresentato per molti anni una strategia fondamentale per consentire alle coppie sierodiscordanti di avere figli in modo sicuro.

Svantaggi:

- Costoso, inaccessibile e inconveniente (molte coppie non avevano la possibilità di farlo)
- Alta percentuale di fallimento
- Aumentano il numero di richieste per trovare una strada diversa per un concepimento “sicuro” e naturale (sia per i fallimenti e costi del lavaggio dello sperma sia perché aumenta la consapevolezza della terapia antiretrovirale e dalla profilassi pre-esposizione)

Trasmissibilità → infettività e rischio di acquisire dipendono da tanti fattori, primo fra tutti la viremia (misurabile con il test HIV-RNA). È fondamentale avere la soppressione non rilevabile di HIV-RNA.

Quando la viremia non è rilevabile nel sangue, la possibilità di trasmissione è pari a zero (sempre che non ci siano ulcere sui genitali).

HAART (terapia antiretrovirale)

In coppie siero-discordanti in cui il partner HIV-positivo assume la terapia antiretrovirale ed è in soppressione virologica stabile (almeno 6 mesi), avere rapporti sessuali senza l’uso del profilattico durante i periodi di massima fertilità (determinata dal monitoraggio dell'ovulazione) è un metodo sicuro per il concepimento.

Questo deriva da tutta una serie di studi precedenti: uno studio del 2000

Nel 2008 un ginecologo svizzero afferma che le relazioni monogame, in cui chi è HIV positivo è sotto trattamento e la viremia è bassa (<40), possono concepire.

C’erano anche stati una serie di dati un po’ preoccupanti sul fatto che chi faceva terapia e aveva la viremia soppressa, nello sperma o nel tratto vaginale aveva comunque delle quantità di virus rilevabili.

Nel 2010 è stato fanno uno studio tra le coppie siero-discordanti: un gruppo non faceva terapia e l'altro si. Nel primo la viremia rilevabile appariva in 44 soggetti sul totale, mentre nel secondo in nessun soggetto. Viene fatta anche un'osservazione nel tempo: si vede che in chi non era stato sottoposto a terapia antiretrovirale c'erano 5 nuovi casi di infezioni, mentre per chi faceva terapia non erano presenti nuove infezioni.
(vedere sempre slide per questi studi, io ho scritto quello che ha detto lui)

Profilassi pre-esposizione (PrEP-C) → prendere un farmaco antiretrovirale prima del rapporto sessuale non protetto e un'altra dose un paio di ore post (questo inizialmente era studiato per poter permettere il concepimento naturale).
Ad oggi questo farmaco si prende per avere rapporti sessuali non protetti (con persona infetta non sotto trattamento) e ridurre il rischio di trasmissione; questo funziona soprattutto nei maschi, omosessuali, in quanto si concentra soprattutto nella mucosa rettale (non ho capito se il virus o il farmaco).

Si può avere un rapporto sessuale non protetto, a meno che si sia una di queste condizioni (info del 2017, ad oggi chi prende la terapia i rapporti non protetti sono possibili con un rischio di trasmissione quasi pari a zero):
- Partner maschile non in ART o con viral load rilevabile in trattamento
- Malattie sessualmente trasmesse sia nell'uomo che nella donna
- Non informazione del/della partner sullo stato di HIV positività
- Infertilità documentata nei partner
- Presenza di condizioni che possano interferire con la fertilità

Ad oggi esistono **nuovi farmaci** (inibitori del capside), anche iniettabili intramuscolo. Su questi hanno fatto studi con prostitute, che con questo tipo di trattamento hanno avuto zero trasmissione dell'infezione al feto.
Il problema sono i costi, in quanto l'idea sarebbe che un domani anche in Africa, dove il problema di infezione è grosso, si possano fare queste iniezioni (una ogni 6 mesi come prevenzione all'infezione). Questo potrebbe avere un impatto positivo sulla storia naturale di questo virus, in quanto l'obiettivo sarebbe arrivare a tenerlo sotto controllo come si è arrivati a fare con l'epatite C.

HIV E GRAVIDANZA

Preparazione alla gravidanza, considerazioni da prendere:
- Come posso avere un bambino senza infettare il mio partner? qual è il rischio di infettarlo?
- Qual è il rischio di infettare il mio bambino?
- Vivrò a sufficienza per vederlo crescere?
- La terapia mi farà male? farà male al bambino?
- Potrò allattarlo?
- La gravidanza peggiorerà il mio stato di salute?
- Come partorirò? Dovrò fare il cesareo?
- Cosa succede se il mio bambino ha l'HIV? quando lo saprò?

Trasmissione verticale (MTCT)

HIV può essere trasmesso dalla mamma al bambino in vari stadi della gravidanza e della maternità, in particolare 3 momenti:
- Durante la gravidanza (trasmissione in utero)
- Nel travaglio e secondamento
- Durante l'allattamento

Questo rischio può essere ridotto, con tutti i provvedimenti adeguati, fino a meno dell'1%; senza terapia e provvedimenti adeguati, il rischio oscilla tra il 12 e il 45%, in base al setting e a fattori individuali.

Come si distribuisce questa probabilità di trasmissione?

- In utero 25-40%
- Intrapartum 60-75%
- Rischio aggiuntivo se allattamento al seno → 14% se infezione cronica, 29% se acuta

In contesti con risorse limitate, come alcune zone dell'Africa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda alle madri sieropositive di allattare al seno esclusivamente per i primi 6 mesi di vita e di continuare l'allattamento per almeno 12 mesi, con l'aggiunta di alimenti complementari. A queste madri dovrebbe essere somministrata la terapia antiretrovirale (ART) per ridurre il rischio di trasmissione tramite l'allattamento.

Fattori di rischio per la trasmissione

- Viremia plasmatica materna
- AIDS materno
- Infezioni del tratto genitale (vaginosi batterica, STIs)
- Prematurità
- Rottura prolungata delle membrane
- Corio amnioniti
- Prematurità, basso peso
- Interventi durante il travaglio (prelievi fetali, elettrodi fetali, etc…)

Fattori biologici che influenzano la trasmissione perinatale

Il rischio di trasmissione dipende innanzitutto dai **fattori materni**. In particolare, una **carica virale materna elevata (HIV-1 RNA)** aumenta la probabilità che il virus passi al feto. Al contrario, l'uso della **terapia antiretrovirale (ART)**nella madre riduce la quantità di virus nel sangue e quindi diminuisce significativamente il rischio di contagio.
Un ruolo importante è svolto anche dalla **placenta**, che rappresenta una barriera tra la circolazione materna e quella fetale. Sebbene la placenta protegga il feto, in alcune condizioni il virus può comunque attraversarla e raggiungere il bambino.
Tra i **fattori legati al parto**, è rilevante la **durata della rottura delle membrane** (cioè il tempo che intercorre tra la rottura del sacco amniotico e la nascita). Più questo intervallo è lungo, maggiore è il rischio di esposizione del neonato al virus. In alcuni casi si ricorre al **taglio cesareo programmato**, che può ridurre il contatto del bambino con sangue e secrezioni materne e quindi diminuire la probabilità di trasmissione.
Infine, la trasmissione può avvenire anche **dopo la nascita attraverso l'allattamento al seno**, poiché il virus può essere presente nel latte materno. Anche nel neonato può essere somministrata una **terapia antiretrovirale** per ridurre ulteriormente il rischio di infezione.

HAART di oggi

I farmaci disponibili sono molti e agiscono su diverse fasi della replicazione del virus, solitamente si usa la combinazione di due farmaci che agiscono su fasi diverse. Alcuni possono dare problemi al feto, ma le classi di farmaci più utilizzate in gravidanza sono quelle degli inibitori nucleosinici della trascrittasi inversa e degli inibitori dell'integrasi.

2024 Obiettivo della terapia in gravidanza

- Ottenere la piena soppressione virologica almeno al terzo trimestre e specificamente al parto
- Prima di iniziare la terapia eseguire il test di farmacoresistenza come pure in caso di fallimento virologico

Donne non in terapia antiretrovirale → in questo caso per la modalità di parto si utilizza il taglio cesareo. Si effettua una terapia altamente efficace (considerare uso di truvada e raltegravir) per donne con HIV già noto o appena identificato che si presentano in prossimità del parto, ma non in travaglio.
A donne che si presentano in travaglio che risultano positive al test rapido HIV o donne positive che non abbiano eseguito terapia in gravidanza, si effettua il taglio cesareo urgente e terapia antiretrovirale. Raccomandata zidovudina in infusione e.v. in associazione ad altri farmaci altamente efficaci considerando uso di truvada e raltegravir.

Donne in terapia antiretrovirale → si effettua il taglio cesareo elettivo, solamente se la donna arriva al parto con viremia HIV-RNA rilevabile.
Se la donna arriva al momento del parto con viremia negativa e condizioni ostetriche che lo permetto, allora si predilige il parto vaginale. In caso di parto per via vagina evitare le manovre invasive di monitoraggio fetale.
Per le donne già in trattamento antiretrovirale la aggiunta di zidovudina e.v. intrapartum al regime in corso non è eseguita, salvo che in caso di RNA non stabilmente non rilevabile, proseguendo i restanti farmaci antepartum secondo gli orari previsti, compatibilmente con le esigenze preoperatorie richieste dal parto.

PARTO VAGINALE → richiesti HIV-RNA non rilevabile / <50 copie/ml e CD4+ >200cell/mm3 da almeno 4 settimane.

- Non indurre il parto prima delle 38 settimane
- Accelerare il travaglio
- Evitare procedure che aumentino il contatto di sangue materno-fetale (monitoraggio invasivo ed episiotomia)
- Continuare terapia antiretrovirale per os durante il travaglio
- Preferire parto vaginale per quelle donne che programmino di fare ritorno in paesi in cui il TC non sia praticabile o sicuro

Lezione 4

INFEZIONE DA CMV IN GRAVIDANZA

TORCH (Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex)→ insieme di sierologie che vengono monitorate durante tutta la gravidanza. Queste infezioni vengono gestite, trattate e sottoposte ad approfondimenti diagnostici durante tutto il corso della gravidanza. La particolarità di queste è che bisogna trattare due pazienti dipendenti l'uno dall'altro (madre-feto).
La gestione dell'infezione è sempre in relazione all'epoca gestazionale e all'esordio dell'infezione: la stessa infezione all'inizio della gravidanza viene gestita in un modo e alla fine in un altro, in mezzo ci possono essere vari tipo di approfondimenti strumentali, anche invasivi (es. amniocentesi).

CITOMEGALOVIRUS (CMV)
Il Citomegalovirus fa parte di questo complesso, appartiene alla famiglia degli Herpes virus e come tutti questi virus può indurre latenza. Ciò significa che si ha infezione primaria, che nei pazienti immunocompetenti viene superata, ma parte dei virioni che hanno causato l'infezione rimangono in forma latente all'interno di alcune cellule (cellule mononucleate del sangue e progenitori midollari). All'interno di queste cellule il virus rimane vivo, ma la sua replicazione è praticamente assente. Questa caratteristica di latenza ci dice che il virus non viene mai totalmente superato e questo è strettamente correlato al sistema immunitario: quando il sistema immunitario funziona bene l'infezione rimane latente, ma se il sistema ha un deficit (iatrogeno, malattia ematologica, chemio, steroidi, concomitante infezione da HIV…), la replicazione riprende e lo stesso virus darà nuovamente un quadro clinico.

Altra caratteristica importante è che questo virus crea degli inclusi intranucleari e intracitoplasmatici, cosa che permette molte volte di fare diagnosi attraverso anche l'anatomia patologica (anche se è più semplice fare una sierologia e cercare il virus nel sangue).
Ci sono alcuni quadri clinici nei quali l'anatomia patologica fa la differenza: ad esempio un paziente può avere un'infezione primaria da CMV, seguita da un'infezione latente e successivamente sviluppa una colite (che può presentarsi soprattutto in pazienti che hanno malattie infiammatorie all'intestino). Per discriminare se questa colite è dovuta a CMV o alla patologia di base, si può fare diagnosi attraverso l'individuazione di questi inclusi.

È un'infezione che nella popolazione adulta nei Paesi industrializzati è presente nel 40-80% dei casi, ma gradualmente si sta riducendo; nei Paesi in via di sviluppo la prevalenza è più alta. Questo significa che nei paesi industrializzati la popolazione adulta ha sempre meno incontrato il virus durante l'infanzia e ciò è un problema se l'infezione primaria avviene:

- Da adulti, perché molto più frequentemente è sintomatica e può dare quadri clinici più severi
- Durante la gravidanza
- In concomitanza ad uno stato di immunodepressione

Trasmissione:

1. **Via orizzontale** → da uomo a uomo, con tutti i fluidi biologici (secrezioni oro-faringee, urina, cervicali e vaginali, sperma, latte, lacrime, feci, sangue)
2. **Via verticale** → transplacentare (infezione congenita)
3. **Via iatrogena** → trasfusione o trapianti

Clinica → sintomi simil influenzali o più gravi (coinvolgimento polmonare, del sistema nervoso centrale ed epatite). Normalmente si ha una forma di media entità o quasi asintomatica e agli esami ematochimici si può riscontrare un rialzo delle transaminasi (ipertransaminasi) e dei linfociti (linfocitosi).

Tipi di infezione

- **Primaria** → la persona non ha mai incontrato il virus prima; il problema è maggiore, perché dà un quadro clinico peggiore e possibilità di trasmissione peggiore
- **Non primaria** → può essere dovuta alla riattivazione del virus rimasto in forma latente o alla reinfezione di un ceppo diverso del virus

L'eliminazione del virus è molto prolungata nel tempo, presente anche nelle infezioni asintomatiche o paucisintomatiche, ma soprattutto anche quando il quadro clinico si è spento.

Le donne in età fertile che stanno a stretto contatto con bambini sono più a rischio di contrarre l'infezione.

Infezione primaria → replicazione virale nel sangue e in tutti gli altri organi che vengono colpiti (fegato, polmoni, SNC). Il virus si concentra nei fluidi corporei, come detto prima. Questa stimola il sistema immunitario, che provoca una risposta immunitaria umorale e cellulare.

Infezione latente → non c'è replicazione virale e quindi non c'è grande diffusione del virus. L'infezione rimane per tutta la vita.

Infezioni ricorrenti (riattivazione o reinfezione) → replicazione virale nel sangue, con un'eliminazione del virus (contagiosità).
In questi casi la differenza è fatta dallo stato del paziente: nel paziente immunocompetente la clinica è silente, le riattivazioni sono rare e posso vedere delle piccole quantità di virus nel sangue (viremia positiva); mentre nel paziente immunocompromesso i sintomi si manifestano in forma molto severa.

CMV IN GRAVIDANZA

In gravidanza è la principale causa di infezione congenita nei paesi sviluppati e l'incidenza va dallo 0.3 al 2.3% di tutti i nati vivi (in Italia 0.64%).
Se l'infezione materna è primaria il rischio di trasmissione al feto è in media del 32%, anche se nella prima parte della gravidanza il rischio è minore (circa 36%), mentre nel terzo trimestre si arriva ad un rischio del 78%. Tuttavia, le compromissioni cerebrali sono più severe al primo trimestre.
Il 10-15% dei neonati nati da madri infette presenta alla nascita segni e sintomi clinici; di questi la mortalità perinatale è del 10%, mentre nei neonati che sopravvivono il 70-80% avrà sequele neurologiche, come difetti dello sviluppo psicomotorio e ipoacusia neurosensoriale.
L'85-90% dei neonati nati da madri infette, invece, non presenta alla nascita alcuna sintomatologia, ma il 13,5% di questi presenterà segni tardivi (prevalentemente difetti uditivi).
Se l'infezione materna non è primaria il rischio di trasmissione è molto basso (1,4%), quindi il rischio prospettico di danno fetale non è superiore a quello insito nello stato gravidico di per sé. Quindi, se l'infezione non è primaria non mi preoccupo del virus, lo faccio solo se la mamma è immunocompromessa.

Anche in gravidanza i sintomi sono gli stessi: possono essere asintomatiche, oppure avere febbricola, sindrome simil influenzale e, nelle forme più gravi, polmonite, epatosplenomegalia, ascite, anomalie del SNC. Questo succede nelle mamme e nei feti.
Il principale danno che crea il CMV è a livello uditivo neuro-sensoriale.

SCREENING

Vado a fare test sierologici per rilevare la presenza del virus e di anticorpi, in particolare IgG e IgM. Quando si ha un'infezione virale, solitamente prima compaiono le IgM, che poi scompaiono e se ne vanno. Più tardivamente compaiono le IgG, che rimangono per tutta la vita e conferiscono immunità.
Per quanto riguarda le IgM, sono i primi anticorpi che compaiono, ma dopo circa una settimana e solitamente la cinetica di scomparsa di questi anticorpi è di 3-6 mesi. Ci sono però casi particolari nei quali si può avere una clearance delle IgM in meno di 30 giorni e alcuni in cui questi anticorpi permangono anche per più di 12 mesi.

Test di avidità → ci dice quanto gli anticorpi IgG conoscono il virus: più tempo gli anticorpi sono stati a contatto con il virus, più il risultato del test risulterà alto (l'avidità è la forza con cui l'anticorpo si attacca all'antigene, è tanto più forte questo legame quanto più tempo è passato, in cui le cellule che producono questi anticorpi ne hanno fatti di migliori che si attaccano con un legame più forte). Il grado di avidità degli anticorpi aumenta lentamente e progressivamente nel tempo e ci dice quant'è matura la risposta immunitaria. Avere un'avidità alta significa avere una risposta anticorpale molto buona.

Di solito, perché l'avidità sia alta e matura ci vogliono 18-20 settimane. Se si esegue il test di avidità entro le 12-16 settimane di gravidanza: se l'avidità è bassa l'infezione è recente, mentre se è alta l'infezione è avvenuta prima dell'inizio della gravidanza.
Il problema è quando viene fatto il test una volta superata la 16 settimana, perché il test dice solo se l'infezione è avvenuta prima o dopo di 16 settimane e quindi in questo caso il test è inutile.

Screening preconcezionale → prima della gravidanza sarebbe meglio fare uno screening sierologico per capire l'immunità della donna nei confronti dell'infezione.

- IgG negative e IgM negative: non immune → misure di prevenzione fin da prima del concepimento, per evitare di prendere l'infezione durante la gravidanza
- IgG positive e IgM negative: infezione pregressa → immunità protettiva per infezione primaria NON per reinfezione o riattivazione
- IgG positive e IgM positive: potrebbe esserci stata un'infezione recente, quindi → test avidità, che dirà più o meno quando è avvenuta l'infezione (se alta non ci sono problemi, se bassa/moderata l'infezione potrebbe essere recente)

Se l'avidità è bassa non è sicura una gravidanza, perché l'infezione potrebbe essere recente; se così fosse, la quantità di virus nel sangue cala molto lentamente nel tempo ed esiste la possibilità che anche in questa fase di discesa della viremia ci sia una trasmissione materno-fetale.
In questo caso per avere una gravidanza si devono aspettare 12 mesi oppure 6 mesi, ma facendo almeno 3 volte la ricerca di DNA virale su sangue ed essere sicura che tutte e 3 le volte non ci sia.

Se una donna ha un'immunità negativa si devono attivare delle misure di prevenzione fin da prima del concepimento, come:

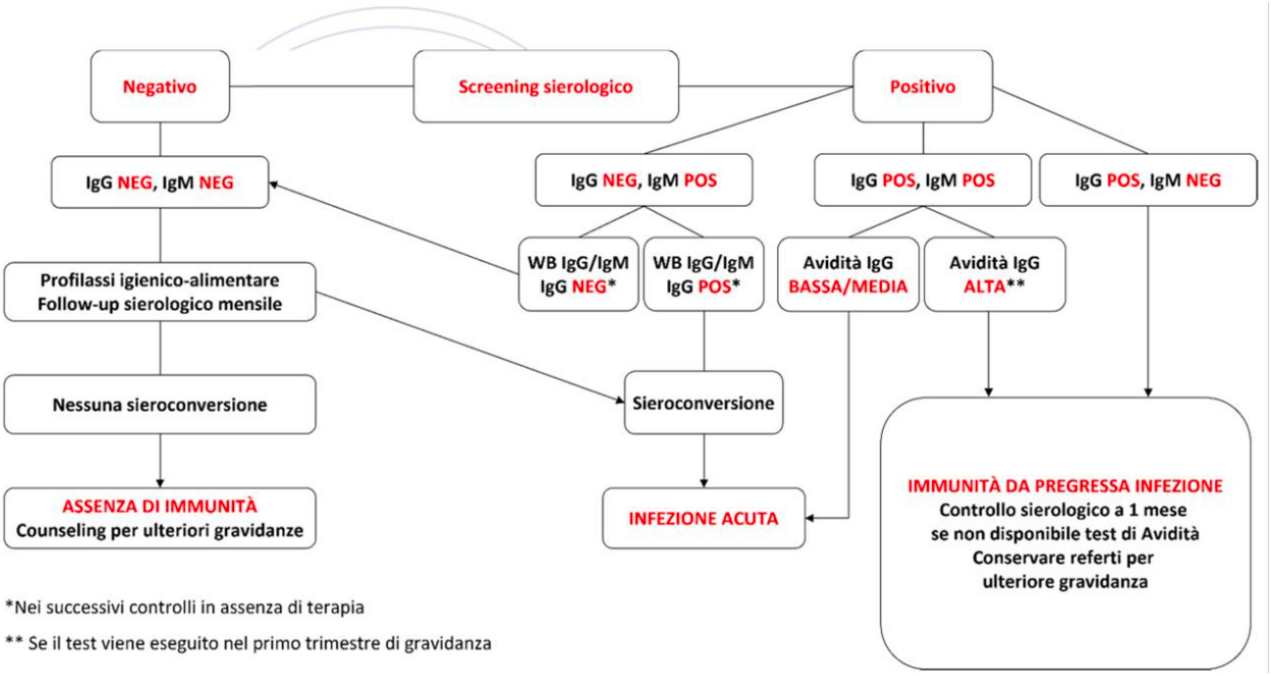
- *non condividere con il bimbo stoviglie* (es. tazze, piatti, bicchieri, posate), *cibo* (es. non assaggiare la sua pappa con lo stesso cucchiaio), *biancheria* (es. asciugamani, tovaglioli), *strumenti per l'igiene* (es. spazzolino da denti);
- *non portare alla bocca* succhiotti o ciò che il bimbo possa aver messo in bocca;
- *non baciare il bambino* sulla bocca o sulle guance;
- *lavarsi accuratamente le mani* con acqua e sapone dopo un contatto diretto con qualunque materiale organico (es. pulito il naso e la bocca del bambino, cambio del pannolino, maneggiato la biancheria sporca e i giocattoli ect.);
- *lavare frequentemente giocattoli e superfici varie* (es seggiolone, box, passeggino) con acqua e sapone.

Screening in gravidanza:
Le nuove linee guida del 2023 dicono che il test della sierologia deve essere eseguita in tutte le donne gravide, non solo in un gruppo di donne a rischio come in precedenza. Questo test va fatto ogni 4 settimane, fino alla 24 settimana di gravidanza; questo perché nelle prime 16 settimane di

gravidanza si ha un rischio maggiore di trasmissione e patologia fetale. Superate queste settimane, anche se l'infezione passa la placenta, il segno clinico di malattia è molto ridotto.
Poi, però, alla fine della gravidanza si ripete il test, perché se si ha una sieroconversione a fine gravidanza il rischio sarà basso, ma nel caso il neonato merita di essere controllato (sierologia su siero, controllo di viremia su sangue, saliva e urine).

Quindi:

- IgG negative e IgM negative: non immune → misure di prevenzione + monitoraggio mensile della sierologia
- IgG positive e IgM negative: infezione pregressa → immunità protettiva per infezione primaria NON per reinfezione o riattivazione (stop alle sierologie)
- IgG negative e IgM positive: infezione primaria in atto vs falsa positività → ripete dopo 15-20gg (se rimangono negative le IgG l'infezione viene esclusa)
- IgG positive e IgM positive → eseguire test avidità da correlare all'epoca gestazionale (capire se l'infezione è avvenuta nelle prime settimane di gravidanza, caso in cui intervengo con terapia, o se è antecedente al concepimento, caso in cui si può stare tranquilli)


Negativo
Screening sierologico
Positivo
IgG NEG, IgM NEG
IgG NEG, IgM POS
IgG POS, IgM POS
IgG POS, IgM NEG
WB IgG/IgM IgG NEG*
WB IgG/IgM IgG POS*
Avidità IgG BASSA/MEDIA
Avidità IgG ALTA**
Profilassi igienico-alimentare Follow-up sierologico mensile
Nessuna sieroconversione
Sieroconversione
ASSENZA DI IMMUNITÀ Counseling per ulteriori gravidanze
INFEZIONE ACUTA
IMMUNITÀ DA PREGRESSA INFEZIONE Controllo sierologico a 1 mese se non disponibile test di Avidità Conservare referti per ulteriore gravidanza
*Nei successivi controlli in assenza di terapia
** Se il test viene eseguito nel primo trimestre di gravidanza

Criteri di infezione primaria da CMV:

- Sieroconversione delle IgG
- Presenza delle IgM
- Avidità bassa/moderata
- Presenza di virus nel sangue
- Presenza di segni clinici e alterazione biochimiche

Infezione acuta in gravidanza, cosa fare?

- Terapia con valaciclovir
- Ecografia di riferimento
- Amniocentesi

TRATTAMENTO → se c'è infezione acuta nel corso della gravidanza è possibile fare un trattamento farmacologico, il quale è possibile somministrare solo dal 2020.

La terapia viene fatta con un farmaco chiamato Valaciclovir, farmaco antiretrovirale che si usa solitamente al dosaggio di 1gr x 3 nell'adulto, mentre nella donna gravida si usa con un dosaggio di 8 gr al giorno. Il rischio di usare questo dosaggio è quello di sviluppare nefrotossicità e tossicità midollare. (vedere slide per indicazioni linee guida)
Fino a quando si può continuare il farmaco? Fino alla 26 settimana; se prima faccio amniocentesi e non rilevo la presenza del CMV nel liquido amniotico, si può sospendere anche alla 24 settimana. Fino a questa epoca si utilizza per evitare la trasmissione materno-fetale, mentre nell'ultima parte della gravidanza si può usare come trattamento solo se la malattia è lieve o moderata.
Se si trovano delle alterazioni ecografiche verso la fine della gravidanza, compatibili con l'infezione da CMV, il farmaco viene somministrato fino alla nascita.
Tutte le donne sottoposte a questa terapia, ogni settimana devono fare degli esami ematici e delle valutazioni cliniche, per escludere complicanze.

ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO
Elenco di alterazioni ecografiche che si possono avere: ventricolomegalia, iperecogenicità cerebrale, alone ecogeno periventricolare, cisti subependimali, adesione intraventricolare, calcificazioni intracraniche, lissencefalia, ipoplasia cerebellare, microcefalia, intestino iperecogeno, calcificazioni epatiche, oligoidramnios, polidramnios, epatosplenomegalia, ascite e meno frequentemente anomalie cardiache, anomalie dell'accrescimento.
Queste ecografie sono di bassa sensibilità: molte anomalie strutturali possono essere tardive e possono essere rilevate anomalie strutturali borderline transitorie
Il primo controllo ecografico non dovrebbe essere eseguito prima di 6 settimane dall'esordio
Se ci sono dubbi ecografici la donna può essere sottoposta a risonanza magnetica non prima delle 22-23^ settimane.

AMNIOCENTESI
- prelievo liquido amniotico non prima di 20-21^sg e almeno 6-8 settimane dall'esordio
- CMV è un virus a lenta replicazione, occorrano circa 6-8 settimane dopo l'infezione materna affinché il virus infetti la placenta, arrivi al sangue fetale e tramite il sangue invada e si replichi produttivamente negli organi bersaglio
- sede elettiva di replicazione è il rene e il virus viene eliminato con la diuresi fetale nel liquido amniotico; dopo la 20^ sg il feto produce quantità sufficienti di urina tali da permettere di rilevare il virus nel liquido amniotico
- 10 ml per ricerca di DNA virale
- valore predittivo positivo 100%, valore di predittivo negativo 94.2%

Problemi aperti:
- IgM positive
- Discrepanza tra laboratori
- Epoca gestazionale del primo test
- Monitoraggio durante la gravidanza
- Indicazione alla terapia con valaciclovir (criteri stretti)

Lezione 5

SIFILIDE (LUE)

È un'infezione batterica, dovuta ad un batterio Gram- chiamato Treponema pallidum.

Malattia a trasmissione:

- **Sessuale** (quasi esclusivamente per questa via)
- **materno-fetale** (trans-placentare o attraverso il canale del parto infetto)
- **per contatto diretto** con lesioni in fase attiva (es: bacio se presenti delle lesioni a livello di labbra, cavità orale, lesioni cutanee; contatto con lesioni cutanee)
- **trasfusione** di sangue ed emoderivati (in passato)
- **accidentale** a seguito della manipolazione di campioni infetti (esposizione professionale)

EPIDEMIOLOGIA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha calcolato che circa 12 milioni di persone nel mondo sono affette dalla malattia e di queste un milione e mezzo circa sono donne in gravidanza.
La sifilide è una malattia seria, poco sintomatica all'esordio**.**
Maggiore prevalenza nei Paesi in via di sviluppo e nell'Europa dell'Est.
Più frequente nelle fasce d'età sessualmente attive (dai 15 ai 30 anni) e più frequente nei maschi rispetto alle femmine (soprattutto negli omosessuali).

Table 1. Confirmed syphilis cases and rates per 100 000 population by country and year, EU/EEA, 2018–2022

Country	2018		2019		2020		2021		2022	
	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate	Number	Rate
France	1 606	NRC	1 080	NRC	982	NRC	1 285	NRC	1 761	NRC
Germany	7 367	8.9	7 928	9.5	7 404	8.9	6 744	8.1	8 301	10.0
Greece	389	3.6	443	4.1	401	3.7	654	6.1	864	8.3
Hungary	675	6.9	788	8.1	774	7.9	764	7.9	1 062	11.0
Iceland	22	6.3	38	10.6	31	8.5	50	13.6	50	13.3
Ireland	485	10.0	745	15.2	581	11.7	718	14.3	839	16.6
Italy	1 526	2.5	1 826	3.1	843	1.4	1 614	2.7	2 540	4.3
Latvia	104	5.4	75	3.9	68	3.6	48	2.5	27	1.4
Liechtenstein	NDR	NRC	NDR	NRC	4	10.3	1	2.6	6	15.3
Lithuania	130	4.6	117	4.2	54	1.9	117	4.2	86	3.1

(vedere sempre altri grafici da slide)

PATOGENESI

Ingresso dei Treponemi attraverso la muscosa, anche intatta, o soluzioni di continuo della cute, punto in cui il batterio determinerà una lesione primaria (ulcera).
Successivamente raggiungono il sistema linfatico e il torrente ematico, portando alla disseminazione sistemica con potenziale invasione di qualsiasi organo/tessuto.

STORIA NATURALE → suddivisa in 4 fasi:

1. **LUE primaria** (lesione primaria sui genitali)
2. **LUE secondaria** (momento in cui dalla sede primaria l'infezione si diffonde un po' in tutto l'organismo, caratterizzata da esantema e papule; per una donna in gravidanza questo è il momento più pericoloso, perch' il batterio entra nel sangue e può superare la placenta)
3. **LUE latente** (precoce e tardiva)
4. **LUE terziaria** (tanti anni dopo l'infezione, se una persona non si accorge di averla contratta in precedenza, possono comparire sintomi di danni neurologici al SNC)

1. **PRIMARIA**

C'è un periodo di incubazione di 3 settimane (3-90gg) dal contagio. Il sifiloma primario si forma in corrispondenza del punto di penetrazione dei Treponemi: genitali esterni, labbra, cavo orale, areole mammarie, perineo, cervice, canale anale.
Questo diventa subito una papula e poi diventa un'ulcera non dolorosa, rivestita di scarso essudato sieroso al cui interno si possono individuare i Treponemi.
Spesso sono lesioni singole o multiple, soprattutto nei soggetti immunodepressi (come HIV positivi). Tende a risolversi spontaneamente in 3-6 settimane (nei pz HIV positivi può persistere più a lungo), ma il germe raggiunge il circolo.

2. **SECONDARIA**

Si entra in questa fase dopo 2-12 settimane (media di 6 settimane) dal contagio e a volte è ancora presente il sifiloma primario.
Fase sistemica della malattia, dovuta alla massima concentrazione nell'organismo di Treponemi che dal torrente ematico si distribuiscono potenzialmente a tutti gli organi e tessuti (cute e mucose, linfonodi, SNC, fegato, rene).
Spesso si manifesta con lesioni sulla cute:

- lesioni non pruriginose tipo macule, maculo-papule, papule, pustole al cui interno si trovano i Treponemi
- talvolta coesistono diversi tipi di lesioni cutanee
- esordio al tronco e agli arti superiori bilateralmente con successiva estensione a tutta la superficie corporea. Tipica la localizzazione palmo-plantare
- possono coinvolgere anche le labbra, la cavità oro-faringea, lingua, vulva, vagina, glande
- il coinvolgimento del follicolo pilifero determina alopecia o diradamento delle sopracciglia
- perdurano da pochi giorni a 8 settimane

Altre manifestazioni cliniche:

- Sintomi sistemici → febbricola, malessere generalizzato, disappetenza e calo ponderale, artralgie, linfoadenite dolente generalizzata
- SNC → asintomatico nell'80% circa dei casi; cefalea, meningismo, meningite acuta (1-2%), coinvolgimento dei nervi cranici (II e VIII), disturbi visivi e uditivi
- Rene → proteinuria e/o ematuria per una glomerulonefrite da immuno-complessi
- Fegato → epatite
- Tratto gastri-enterico → lesioni ulcerative
- Articolazioni/ossa → sinovite, periostite, osteite
- Occhio → uveite (5-10% dei casi, soprattutto HIV+)

3. **LATENTE** (precoce e tardiva)

Non vi sono manifestazioni cliniche di malattia, ma si può scoprire attraverso i test sierologici positivi.
Si suddivide in precoce e tardiva:

- Latente precoce (primi 4 anni dal contagio) → sono possibili recidive di lue secondaria
- Latente tardiva (dopo i primi 4 anni dal contagio) → improbabili recidive di lue secondaria

Una donna gravida affetta da lue latente, anche se asintomatica, può trasmettere l'infezione al feto. Bisogna sottoporre a screening per la sifilide tutte le donne gravide all'inizio della gravidanza e durante il terzo trimestre.

4. **TERZIARIA**

Malattia infiammatoria lentamente progressiva che interessa circa 1/3 dei pazienti affetti d lue e non trattati, manifestandosi dopo anni dal contagio:

- Neurolue
- Lue cardiovascolare
- Gomme luetiche (lue terziaria benigna), lesioni granulomatose a carico di ossa, mucose, cute, fegato.

DIAGNOSI

Microscopia diretta in campo oscuro o mediante immunofluorescenza diretta di T. pallidum dalle lesioni in fase florida.

Le indagini sierologiche vanno divise in:

1. **Test non treponemici (VDRL, RPR)** → identificano le IgM ed IgG reaginiche che compaiono durante la lue, cimentando il siero del paziente con un antigene cardiolipinico (una molecola espressa sulla superficie di numerose cellule e piastrine). Questi misurano il grado di attività dell'infezione.
2. **Test treponemici (FTA-abs, TPHA, TPPA)** → identificano le IgM ed IgG specifiche anti-Treponema, cimentando il siero del paziente direttamente con T. pallidum o suoi antigeni
3. **Test immunoenzimatico (EIA o ELISA)** → utilizzato per il test di screening

I test treponemici rilevano la presenza di anticorpi specifici per il Treponema Pallidum.
In caso di positività ad essi, si eseguono anche i test non treponemici, ovvero test che rilevano anticorpi non diretti in modo specifico contro il batterio della sifilide, bensì contro la molecola cardiolipina (anticorpi IgM e IgG). Sono test non treponemici il *Reagina plasmatica rapida* (RPR) e il VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*).

Non treponemici:

- Rischio di falsi positivi (virosi, connettivi, sarcoidosi) e falsi negativi.
- Il titolo si riduce durante la malattia, tendendo a negativizzarsi nelle fasi più avanzate della stessa anche in soggetti non trattati
- Usati per monitorare la risposta alla terapia
- Diagnosi di sifilide congenita confrontando il titolo atteso 4 volte superiore a quello della madre

Treponemici:

- Più specifici, più costosi
- Usati come test di conferma ai test non-treponemici (metodo utilizzato più in passato, ad oggi si tende a fare il contrario come spiegato prima)

RPR/VDRL → test fondamentali per la prognosi e la terapia. Solitamente si negativizzano dopo un anno dalla lue primaria e dopo 5 anni nella latette tardiva (il concetto di base è che più passa il tempo meno è probabile trovarli).
In qualche caso non si negativizza mai e possono portare anche a falsi positivi, ad esempio in condizioni di tumori, gravidanza, artrite reumatoide, LES, poliarterite nodosa, epatiti virali, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, altri virus (varicella, CMV, EBV, Lyme …).

In particolare, l'antigene VDRL, che è una miscela di cardiolipina, lecitina e colesterolo, è la base di tutti i test non treponemici. Il test rileva anticorpi anti-cardiolipina. Questo test non è più in uso in molti laboratori ed è sostituito da RPR.

Quest'ultimo non cerca direttamente anticorpi contro il batterio stesso, ma piuttosto anticorpi contro sostanze rilasciate dalle cellule quando sono danneggiate da T. pallidum (cardiolipina e lecitina).

FTA-abs → IF indiretta adsorbita con antigeni di treponemi non patogeni.
Difetti: soggettivo, semiquantitativo.
Pregi: molto specifico e molto precoce
Falsi positivi: Borrelia burgdorferi
In molti laboratori non è più in uso.

TPHA → test di agglutinazione, da alcuni laboratori viene ancora utilizzata, molto sensibile e specifica.
Pregi: titolabile; Difetti: compare tardivamente
Falsi +: agglutinazioni aspecifiche (siero con potere agglutinante)

TPPA → Saggio di agglutinazione indiretta. Nel test, le particelle di gelatina vengono sensibilizzate con l'antigene del *T. pallidum*. Le particelle si aggregano per formare aggregato se il siero del paziente è positivo per la sifilide.

Interpretazione dei risultati:

- RPR+ e TPPA- → falso positivo, ripetere
- RPR+ e TPPA+ → lue confermata, probabilmente primaria, secondaria o latente precoce
- RPR- e TTPA+ → lue confermata, probabilmente latente precoce o tardiva oppure terziaria

TERAPIA
Si basa su una penicillina, ovvero la benzilpenicillina, in realtà difficile da trovare, ma è ancora il farmaco di prima scelta per trattare lue.

Primaria Secondaria Latente precoce	2,4 milioni in unica dose
Latente Tardiva	2,4 milioni/settimana x 3 volte (0-7-14 gg)
Lue Terziaria	«bagni di penicillina e.v.»

Ci sono anche terapia alternative, nel caso ad esempio di allergie, come doxiciclina, azitromicina, ceftriaxone.

SIFILIDE CONGENITA
La trasmissione materno-fetale può avvenire in qualsiasi fase della malattia la madre si trovi, purché non trattata o inadeguatamente trattata.
Lo sviluppo placentare permette il passaggio di *T.pallidum* in genere solo dopo la 16a settimana di gestazione.
Se contagio:

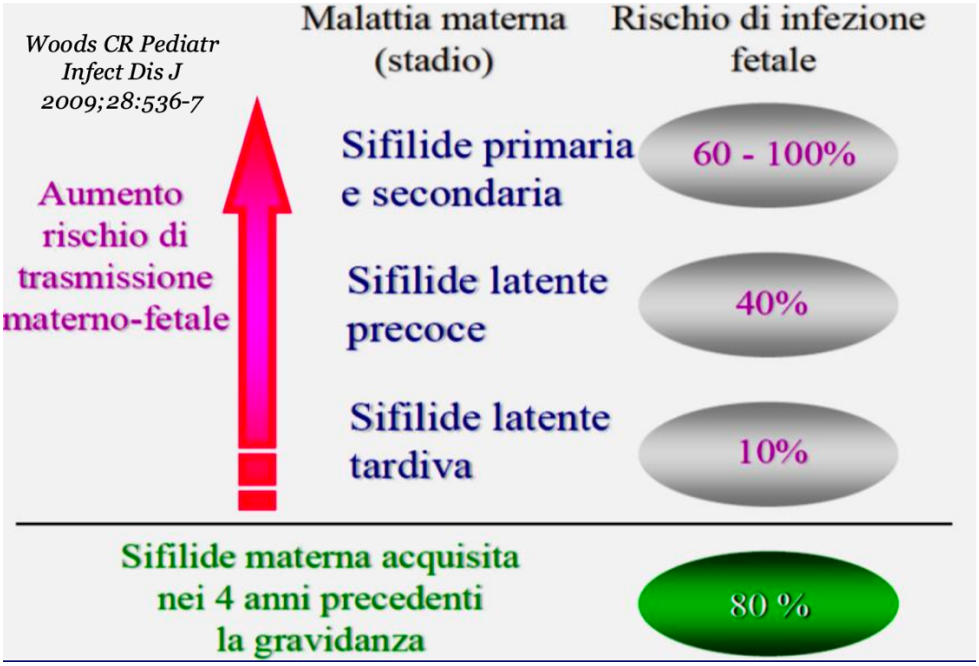
- 25%: morte in utero
- 25-30%: morte dopo la nascita

- 50%: sopravvivono ma manifestano segni di infezione nel 40-50%

Vie di trasmissione della sifilide congenita:

1. Ematogena transplacentare durante la spirochetemia
2. Raramente intrapartum per contatto con lesioni primarie infettanti

Allattamento sicuro in assenza di lesioni mammarie.



Manifestazioni cliniche:

1. **Sifilide congenita precoce** → prima dei 2 anni di vita

Manifestazione sulla cute (infiltrati diffusi, placche, vescicole, papule, bolle, rash desquamativo soprattutto palmo-plantare e peri-orale); mucose (placche cavo orale, mucosa nasale faringea); occhio (iriti, corioretiniti, neurite ottica); fegato/rene/snc (focolai d'infiltrazione); osso (osteocondriti).

2. **Sifilide congenita tardiva** → dopo i 2 anni di vita

Spesso si ha la sola positività sierologica, in assenza di segni clinici. Manifestazioni oculari (cheratite interstiziale) o osteoarticolari (malformazioni: naso "a sella"); anomalie dentarie (denti di Hutchinson o a semi-luna); anomalie acustiche (ipoacusia); lesioni anche a carico di ossa lunghe.

Gestione del neonato nato da madre con lue:

1. Nessun neonato deve lasciare l'ospedale senza che la madre sia stata sottoposta ad indagini per lue almeno una volta in gravidanza
2. Gli esami sul sangue del cordone non sono adeguati come screening
3. I test eseguiti in madre e bambino devono essere gli stessi (stesso test, stesso laboratorio) in modo da poterli paragonare

Bisogna valutare bambini sintomatici o bambini nati da madre a rischio di trasmettere l'infezione:

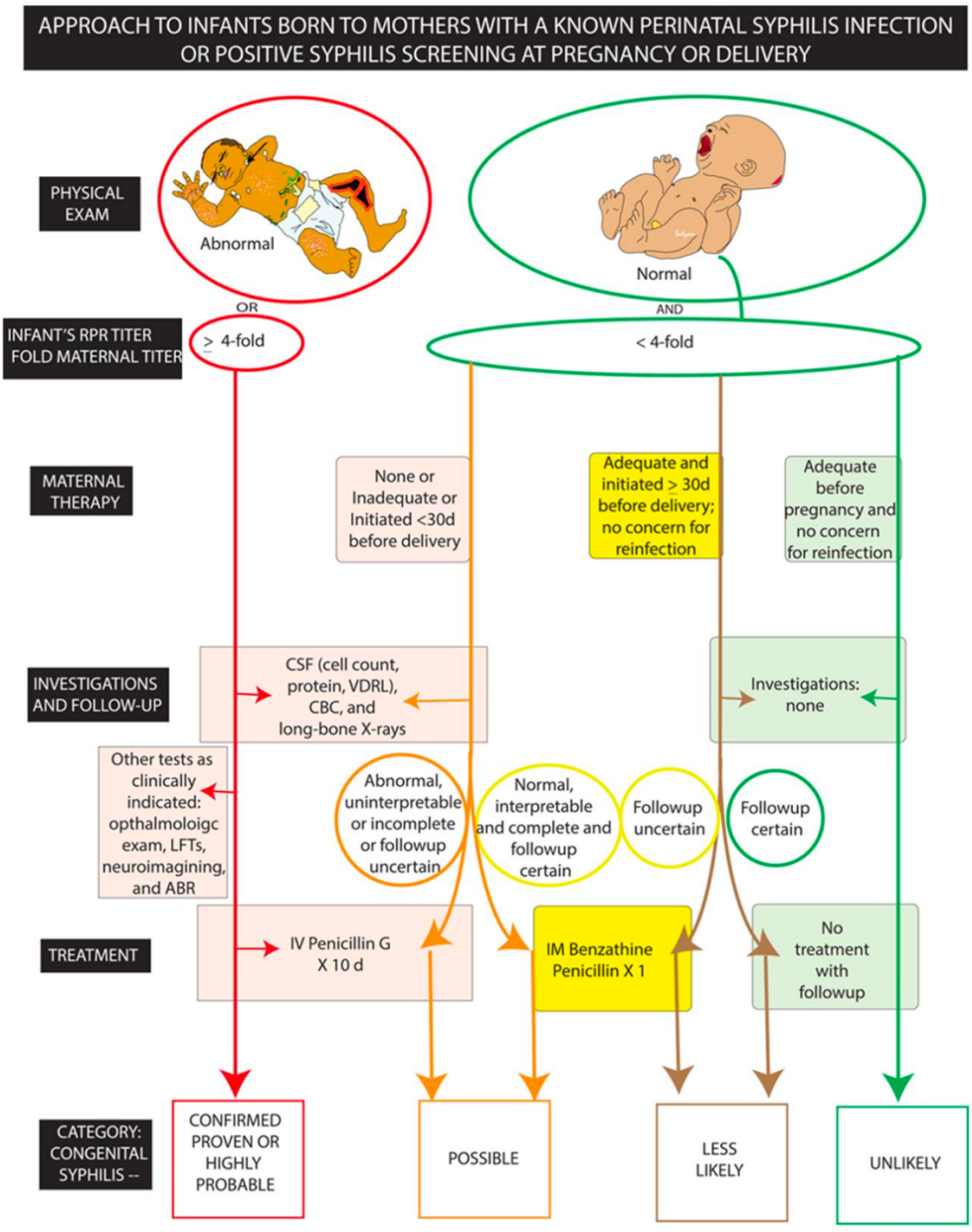
- sifilide materna non trattata o non adeguatamente trattata
- non decremento x4 dei tests non treponemici nella madre trattata
- terapia solo nell'ultimo mese prima del parto
- terapia pre-gravidanza ma non follow-up in gravidanza

Sifilide congenita confermata o altamente probabile:
Qualunque neonato con:

- Un esame fisico obiettivo compatibile con sifilide congenita;
- Un test sierologico quantitativo non treponemico con un titolo che è 4 volte o più elevato del titolo materno al momento del parto (i.e., titolo materno= 1:2, titolo del neonato ≥1:8 o titolo materno= 1:8, titolo del neonato≥1:32)

Possibile sifilide congenita:
Qualunque neonato che abbia un esame fisico normale e un test quantitativo sierologico non-treponemico uguale o meno di 4 volte il titolo materno al parto (i.e. titolo materno=1:16, titolo del neonato <1:4) e uno dei seguenti:

- La madre non è stata trattata, è stata trattata in modo inadeguato, o non ha un trattamento documentato.
- La madre è stata trattata con eritromicina o un regime terapeutico diverso dalla Penicillina G
- La madre è stata trattata correttamente ma il trattamento è iniziato <30 giorni prima del parto.


APPROACH TO INFANTS BORN TO MOTHERS WITH A KNOWN PERINATAL SYPHILIS INFECTION OR POSITIVE SYPHILIS SCREENING AT PREGNANCY OR DELIVERY
PHYSICAL EXAM
Abnormal
Normal
OR
AND
INFANT'S RPR TITER FOLD MATERNAL TITER
≥ 4-fold
< 4-fold
MATERNAL THERAPY
None or Inadequate or Initiated <30d before delivery
Adequate and initiated ≥ 30d before delivery; no concern for reinfection
Adequate before pregnancy and no concern for reinfection
INVESTIGATIONS AND FOLLOW-UP
CSF (cell count, protein, VDRL), CBC, and long-bone X-rays
Investigations: none
Other tests as clinically indicated: opthalmoloigc exam, LFTs, neuroimagining, and ABR
Abnormal, uninterpretable or incomplete or followup uncertain
Normal, interpretable and complete and followup certain
Followup uncertain
Followup certain
TREATMENT
IV Penicillin G X 10 d
IM Benzathine Penicillin X 1
No treatment with followup
CATEGORY: CONGENITAL SYPHILIS --
CONFIRMED PROVEN OR HIGHLY PROBABLE
POSSIBLE
LESS LIKELY
UNLIKELY